UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1948 N° 117

# L'Involution Iodée

dans la

# Maladie de Basedow

## Etude Histologique et Clinique

## THÈSE

POUR LE

## DOCTORAT EN MÉDECINE

*(Diplôme d'Etat)*

présentée et soutenue publiquement en Décembre 1948

PAR

**Madeleine IBOS-JUNG**

Membres du Jury

MM. SENDRAIL ... *Président*
VIRENQUE ... *Assesseurs*
GRIMOUD ... *Assesseurs*
GÉRAUD ..... *Assesseurs*
BIMES ..... *Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE P. JULIA, 2, RUE TEMPONIÈRES

1948

**Madeleine IBOS-JUNG**

L'Involution Iodée dans la maladie de Basedow

Toulouse. Imprimerie P. JULIA. 1948, in-8° (112 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 117)

**Madeleine IBOS-JUNG**

L'Involution Iodée dans la maladie de Basedow

Toulouse. Imprimerie P. JULIA. 1948, in-8° (112 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 117)

**Madeleine IBOS-JUNG**

L'Involution Iodée dans la maladie de Basedow

Toulouse. Imprimerie P. JULIA. 1948, in-8° (112 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 117)

**Madeleine IBOS-JUNG**

L'Involution Iodée dans la maladie de Basedow

Toulouse. Imprimerie P. JULIA. 1948, in-8° 112 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 117)

# L'Involution Iodée

## dans la

# Maladie de Basedow

---

### Etude Histologique et Clinique

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1948 — N° 117

# L'Involution Iodée

## dans la

# Maladie de Basedow

## Etude Histologique et Clinique

## THÈSE

POUR LE

## DOCTORAT EN MÉDECINE

*(Diplôme d'Etat)*

présentée et soutenue publiquement en Décembre 1948

PAR

**Madeleine IBOS-JUNG**

Membres du Jury

MM. SENDRAIL ... *Président*
VIRENQUE ... *Assesseurs*
GRIMOUD ... *Assesseurs*
GÉRAUD ... *Assesseurs*
BIMES ..... *Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE P. JULIA, 2, RUE TEMPONIÈRES

1948

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

# FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

## TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN. . . . . MM. CALVET.
ASSESSEUR. . . . . LEFEBVRE.
Doyens honoraires. . . . . BARDIER, GORSE.

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DALOUS — MM. RISPAL — MM. MERIEL — MM. MAURIN
GARIPUY — LAFFORGUE — RIBAUT.
CLERMONT — ARGAUD — SERR.

## PROFESSEURS

| | |
|---|---|
| Clinique de neurologie et de psychiatrie | MM. RISER. |
| Clinique médicale | TAPIE (J.), ROQUES. |
| Clinique obstétricale | GUILHEM. |
| Physiologie | SOULA. |
| Clinique chirurgicale et du Cancer | DUCUING. |
| Physique biologique et médicale | BUGNARD. |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | NANTA. |
| Chimie et Toxicologie | BRUSTIER. |
| Pathologie générale et médecine expérimentale | SENDRAIL. |
| Clinique chirurgicale et gynécologie | LEFEBVRE. |
| Anatomie | LAZORTHES, VALLOIS. |
| Histoire naturelle | DELAS. |
| Clinique médicale infantile et puériculture | SOREL. |
| Pharmacie | CAUJOLLE. |
| Pathologie interne | MOREL. |
| Bactériologie, hygiène, médecine sociale | ANDRIEU. |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie | VIRENQUE. |
| Clinique des maladies des voies urinaires | FABRE (P.). |
| Matière médicale | VINCENT. |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie | MERIEL (P.). |
| Anatomie pathologique | FABRE (J.). |
| Clinique O. R. L. et de chirurgie maxillo-faciale | CALVET. |
| Clinique ophtalmologique | CALMETTES. |
| Chimie biologique | VALDIGUIÉ |
| Médecine légale | PLANQUES. |
| Histologie et Embryologie | BROUSSY. |
| Médecine Sociale | BOUNHOURE. |

## PROFESSEURS SANS CHAIRE

| | |
|---|---|
| Physiologie | BAISSET. |
| Anatomie | COULOUMA. |

## AGRÉGÉS EN EXERCICE

| | |
|---|---|
| Histologie | MM. BIMES, ch. de f. |
| Anatomie | N. |
| Médecine | GADRAT, DARNAUD, GÉRAUD, DARDENNE, LAPORTE. |
| Chirurgie | RIEUNAU, DIEULAFÉ, DAMBRIN (P.). GRIMOUD (M) |
| Ophtalmologie | DEODATI. |
| Physique médicale | MARQUÈS. |
| Pharmacie | COUTURIER. |
| Chimie générale pharmaceutique | BLANC. |
| Histoire naturelle et pharmaceutique | Mme DULUCQ-MATHOU. |
| Odonto-Stomatologie | CADENAT. |

## COURS COMPLÉMENTAIRES

| | |
|---|---|
| Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes | MM. GUILNEN |
| Cours d'anatomie physiologique et pathologie élémentaire aux élèves sages-femmes | GUILHEM. |
| Chimie biologique | VALDIGUIÉ (P.). |
| Chimie pathologique | VALDIGUIÉ (P.). |
| Chimie minérale | BLANC. |
| Physique pharmaceutique | AUVERGNAT. |
| Dermatologie et Syphiligraphie | BAZEX. |
| Législation pharmaceutique | BOUISSET. |
| Microbiologie | BOUISSET. |
| Clinique de la Tuberculose | MOREL, DAMBRIN P. |
| Parasitologie | LASSERRE. |
| Botanique et Cryptogamie | Mme DULUCQ-MATHOU. |
| Chimie analytique | MM. BLANC. |
| Médecine Sociale | BOUNHOURE. |
| Anatomie médico-chirurgicale | THOMAS. |
| Pharmacodynamie | BOUNHOURE. |
| Bactérioologie et Hygiène | LAPORTE. |
| Urologie | LHEZ. |
| Ophtalmologie | DEODATI. |
| Neuro-chirurgie | LAZORTHES. |
| Clinique O. R. L. | CLAUX. |

Secrétaire de la Faculté . . . . . ARGILAS

***La Faculté déclare n'être par responsable des opinions émises par les candidats.***
**(Délibération en date du 12 mai 1891.)**

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON MARI

Son affectueux dévouement et son aide constante m'ont permis d'élaborer ce travail.

A MES ENFANTS

A MON PERE, MONSIEUR M. IBOS

*Chirurgien Dentiste*

Il sera toujours pour moi un modèle de dévouement, de bonté et de conscience professionnelle.

A MA MERE

A LA MEMOIRE DE MON BEAU-PERE

LE DOCTEUR G. JUNG

*Chirurgien-Chef des Hospices Civils de Metz*

Le souvenir de sa haute valeur professionnelle restera toujours vivant.

A MON ONCLE, LE DOCTEUR P. L. IBOS

*Chirurgien de l'Hôpital de Saint-Quentin*

A MON FRERE, LE DOCTEUR F. IBOS

*Oto-Rhinolaryngologiste de l'Hôpital de Pau*

A MON FRERE JEAN

A TOUS LES MIENS

## A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur M. SENDRAIL

*Professeur de Pathologie générale et Médecine Expérimentale*

Pour l'honneur que vous nous faites de bien vouloir présider notre thèse, veuillez trouver en tête de ce travail, notre respectueuse reconnaissance.

## A MON JURY DE THESE

Monsieur le Professeur J. VIRENQUE

*Professeur de clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédique*
*Chirurgien des Hôpitaux*

Veuillez accepter notre respectueuse reconnaissance pour avoir bien voulu inspirer ce travail, ainsi que pour l'intérêt que vous nous témoignez.

Monsieur le Professeur Agrégé M. GRIMOUD

Monsieur le Professeur Agrégé J. GERAUD

*Médecin des Hôpitaux*

Monsieur le Docteur C. BIMES

*Chargé des Fonctions d'Agrégé d'Histologie à la Faculté*

En remerciement de votre bienveillante attention et des précieux conseils que vous n'avez cessé de nous prodiguer.

# PLAN

## INTRODUCTION

## CHAPITRE PREMIER

### Etude histologique de l'involution iodée

I. - *Rappel d'histophysiologie thyroïdienne.*

A) Vésicules thyroïdiennes. Notion de lobule thyroïdien.

B) Polarité fonctionnelle alternative de l'épithélium thyroïdien.

C) Critères de l'activité thyroïdienne.

II. - *Le syndrome histologique de la maladie de Basedow.*

A) Lésions fondamentales.

B) Lésions accessoires.

III. - *L'involution iodée thérapeutique.*

A) Action résolutive de l'iode sur le syndrome histologique de l'hyperthyroïdie.

B) Extériorisation de lésions irréversibles spécifiquement Basedowiennes.

1° Lésions épithéliales.

2° Lésions conjonctivo-vasculaires.

## CHAPITRE II

### Essai de confrontation histo-clinique

I. - *Existe-t-il une relation entre les images histologiques d'involution iodée et la rémission des signes cliniques ?*

II. - *Quels sont les facteurs susceptibles d'influencer le degré de l'involution ?*

A) La gravité clinique de l'affection.

B) La thérapeutique préopératoire.

C) Les thérapeutiques antérieurement administrées.

1° Cures iodées.

2° Radiothérapie.

3° Antithyroïdiens de synthèse.

III. - *Critéres histologiques de gravité et base d'un pronostic postopératoire.*

A) Critéres histologiques de gravité.

1° Le degré de l'involution.

2° L'extériorisation de lésions irréversibles.

3° Les iodo-lésions.

B) Bases d'un pronostic immédiat.

C) Bases d'un pronostic lointain.

IV. - *Critéres histologiques de sensibilité à l'iode et fixation du moment de l'intervention.*

A) Critéres histologiques de sensibilité à l'iode.

B) Conclusions thérapeutiques et fixation du moment de l'intervention.

V. - *Conséquences physiopathologiques de ces notions.*

A) Mode d'action de l'iodothérapie.

B) L'étude de l'involution iodée est susceptible d'éclairer la pathologie des hyperthyroïdies.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS HISTO-CLINIQUES

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

# INTRODUCTION

Utilisée de tous temps dans le traitement du goître exophtalmique, l'iodothérapie a connu des fortunes diverses. Dès 1840 Basedow l'avait utilisée chez ses malades, suivi dans cette voie par de nombreux cliniciens.

Mais l'usage immodéré que l'on fit de cette médication, ne devait pas tarder à faire rejeter dans l'ombre cette thérapeutique. Condamnée déjà par Rilliet dès 1860, elle fut très sévèrement jugée en France par Trousseau, en Suisse par Kocher qui de 1904 à 1909, décrivit sous le nom d' « Iod-Basedow » les troubles qu'elle entraîne chez les malades porteurs de goître simple.

En 1911, Marine et Lenhard ayant montré la pauvreté en iode de la thyroïde basedowienne, proposent de l'utiliser dans la thérapeutique des hyperthyroïdies. A la suite de ces travaux expérimentaux, le traitement iodé fut de nouveau utilisé en Allemagne par Chovsteck, Neisser, Zondeck, qui montrèrent que l'iodothérapie entraînait une baisse du métabolisme basal. Mais c'est surtout en Amérique, que cette thérapeutique devait être étudiée dans toute son ampleur. Dès 1922, Plummer institue le traitement iodé préopératoire à la clinique Mayo et en 1923 sur une statistique de 400 cas, montre l'amélioration considérable des résultats opératoires. Il est suivi dans cette voie en 1924 par Boothby, de Rochester. Tous les chirurgiens Américains utilisent alors l'iode dans la préparation de leurs malades et désormais les pièces opératoires ne parviendront à l'histologiste qu'après avoir subi l'épreuve de

l'iode. C'est alors que RIENHOFF décrit en 1925 sous le nom d'involution iodée les modifications histologiques de la thyroïde basedowienne sous l'effet de l'iodothérapie. Ses travaux sont repris et confirmés par CATELL (1925), MOSSER (1928).

En France, l'iodothérapie préopératoire est rapidement introduite par M. LABBE, L. BÉRARD et DUNET, mais l'attention ne commence à être attirée sur les aspects de la thyroïde involuée que par l'article de WEILL et ISELIN (1930), la thèse de SOULHE (1931), ROUSSY, HUGUENIN et WELTI, acclimatent en Europe ces notions nouvelles au congrès de Berne (1933) et depuis cette époque les travaux se succèdent nombreux sur cette question. En 1943, GUINET consacre à ce sujet une très importante partie de sa thèse.

Notre Maître, M. le Professeur VIRRENQUE qui s'occupe depuis plusieurs années du traitement chirurgical de l'hyperthyroïdie, intéressé par cette question de l'involution iodée a demandé au Docteur BIMES de bien vouloir étudier sous cet angle ses pièces de thyroïdectomie. Il a bien voulu nous confier un certain nombre de ses observations et nous a proposé d'écrire notre thèse sur ce sujet. Nous tenons à lui exprimer notre gratitude pour ses conseils qui nous ont aidé à rédiger notre travail. Nous tenons aussi à remercier le Docteur BIMES qui n'a pas ménagé son temps pour nous initier à des notions bien nouvelles pour nous et pour nous faire comprendre les aspects histologiques souvent complexes qu'il a récemment contribué à décrire.

Nous nous proposons dans ce travail un double objectif. Nous comptons tout d'abord faire l'étude histologique de l'involution iodée, telle qu'elle ressort des pièces opératoires étudiées par BIMES. Dans une seconde partie, nous nous proposons de confronter les données histologiques avec les éléments cliniques des 18 observations que nous rapportons dans le but de mettre au point quelques conclusions d'ordre pratique concernant en particulier la thérapeutique, le pronostic, la physiopathologie des hyperthyroïdies.

CHAPITRE PREMIER

# Etude histologique de l'involution iodée

Avant d'aborder l'étude histologique de l'involution iodée, il nous paraît utile d'envisager un certain nombre de notions histologiques dont l'étude est nécessaire à la compréhension des images bien particulières que nous aurons ensuite à envisager.

C'est ainsi que nous comptons envisager tout d'abord l'histo-physiologie de la glande thyroïde normale. Nous étudierons ensuite le syndrome histopathologique de la maladie de Basedow, en tenant compte uniquement des données classiques. C'est alors seulement que nous aborderons les aspects bien particuliers de l'involution iodée.

## I. - RAPPEL D'HISTOPHYSIOLOGIE THYROIDIENNE

Ce rappel sera limité à l'étude des seuls points indispensables à la compréhension des faits histopathologiques. L'étude cytologique de la cellule thyroïdienne ne sera en particulier, pas abordée, en raison des incertitudes existant sur la signification et le comportement des figures diverses que l'on a décrites dans son cytoplasme.

Nous envisagerons successivement :

— Les vésicules thyroïdiennes et la notion de lobule thyroïdien.

— La polarité fonctionnelle alternative de l'épithélium thyroïdien.

— Les critéres histologiques de l'activité thyroïdienne.

## A. - Vésicules thyroidiennes - Notion de lobule thyroidien

L'élément de structure fondamental de la glande thyroïde est la vésicule close, sphère creuse, revêtue d'un épithélium généralement cubique et renfermant la colloïde thyroïdienne, produit homogène riche en iode.

Celle-ci est fluide, hydratée et sa réaction est basophile quand elle vient d'être sécrétée, ensuite elle se condense et subit un virage éosinophile.

Lorsqu'on parcourt une coupe de thyroïde normale, on constate qu'il existe deux sortes de vésicules (fig. I-A).

— Les unes, *macrovésicules* ont un volume important et relativement fixe pour une glande donnée. Leur ensemble confère aux coupes de la thyroïde l'aspect d'une dentelle épithéliale délicate, divisant la glande en champs arrondis ou polygonaux où s'accumule la colloïde.

— Les autres *microvésicules*, très petites, occupent les espaces étroits et anguleux, réservés entre les macrovésicules. Elles sont formées d'un très petit nombre de cellules épithéliales disposées en rosette autour d'une gouttelette colloïdale.

En dehors de ces formations vésiculaires, on rencontre de loin en loin quelques petits amas épithéliaux compacts ; les ilôts interstitiels. En réalité, ces ilôts sont exceptionnels dans une glande quiescente, surtout si l'on évite de confondre un ilôt avec la section tangentielle d'une microvésicule thyroïdienne.

Ces diverses formations parenchymateuses, sont supportées par une *armature conjonctivo-vasculaire* très grêle, représentée à peu près uniquement par de riches réseaux capillaires sanguins et lymphatiques, dont la paroi est réduite à un mince endothélium.

Çà et là, le squelette vasculo-conjonctif de la glande apparaît plus épais, car il supporte des troncs vasculaires afférents ou efférents, de plus gros calibre, mais il paraît à première

vue, bien difficile d'attribuer à ces travées sans systématisation bien précise la valeur des cloisons interlobulaires.

Cependant en se basant sur des considérations surtout histo-physiologiques, THOMAS, admet l'existence d'un *lobule thyroïdien*. Cette unité architecturale comporterait une macrovésicule centrale, entourée d'un petit nombre de microvésicules, fonctionnellement solidaires.

Cette notion de lobules thyroïdien apparaît comme une abstraction si l'on tient compte de la morphologie normale. Cependant la conception de THOMAS facilite la compréhension des faits histophysiologiques et nous l'adopterons provisoirement sans la discuter, nous réservant de démontrer ultérieurement qu'elle est pleinement vérifiée par certains faits histopathologiques.

### B. - POLARITÉ FONCTIONNELLE ALTERNATIVE DE L'EPITHELIUM THYROIDIEN

Classiquement, on décrit deux catégories de cellules au niveau de l'épithélium thyroïdien :

— Les cellules principales à noyau bien structuré et nucléolé et à cytoplasme faiblement basophile.

— Les cellules colloïdes à noyau pycnotiques compact et à cytoplasme homogène, vitreux, fortement basophile.

En réalité les cellules colloïdes à noyau pycnotique, très peu nombreuses sont des cellules thyroïdiennes usées, en voie de fonte colloïde et cette fonte ne participe que pour une faible part à la sécrétion de la colloïde intra-vésiculaire.

Ainsi il n'existe *qu'un seul type cellulaire* au niveau de l'épithélium thyroïdien, mais la cellule thyroïdienne présente une polarisation fonctionnelle variable.

— Ou bien elle secrète la substance colloïde qui s'accumule dans la vésicule.

— Ou bien elle accomplit un travail de résorption en puisant dans cette réserve colloïdale un principe actif, la thyroxine de KENDALL, qui est finalement excrétée dans les capillaires sanguins.

A ces deux attitudes fonctionnelles, correspondent deux aspects morphologiques distincts :

— *A la secrétion de colloïde* correspond un épithélium sensiblement cubique. Lorsque cette secrétion est active, les pôles apicaux des cellules épithéliales sont surmontées de petites sphérules chromophobes qui conférent, sur les coupes, un contour régulièrement dentelé à la colloïde intravésiculaire. Ces sphérules qui ne sont pas visibles sur le vivant paraissent être un artefact ; artefact qui, cependant correspond à quelque chose de réel, c'est-à-dire à une fluidité particulière de la colloïde qui se rétracte sous l'influence des fixateurs. BIMES à la suite de THOMAS se refuse à considérer ces sphérules comme des « vacuoles de résorption » contrairement à l'opinion classique et pense que ces images sont en rapport avec un processus secrétoire.

— *A la résorption de colloïde* correspond un épithélium cylindrique haut. Il semble d'ailleurs que le rôle de la cellule thyroïdienne soit assez passif dans ce processus de résorption que conditionne surtout une protéolyse active de la colloïde intravésiculaire.

C'est au pôle basal des cellules résorbant la colloïde que s'observent les petites vacuoles claires décrites par BENSLEY. Enfin BIMES a remarqué à un très fort grossissement, dans quelques cas où la résorption est intense, une très fine striation au pôle apical de ces éléments cylindriques.

Dans les conditions physiologiques qui correspondent à une activité fonctionnelle réduite de la glande, l'éphitélium est cubique bas, à l'exception d'une très étroite zone discoïdale

située sur la paroi de la macrovésicule centrolobulaire et revêtue par un épithélium cylindrique : *ce segment résorbant,* mesurant de 100 à 150 μ de diamètre constitue la « calotte excrétrice ».

### C. - Critères de l'activité thyroïdienne

Les considérations que nous venons d'évoquer vont nous permettre de comprendre aisément les images caractéristiques de l'hyperthyroïdie et de l'hypothyroïdie.

1° *Hyperthyroïdie :*

On obtient aisément un état d'hyperthyroïdie expérimentale en traitant l'animal par l'hormone hypophysaire thyréotrope. On l'observe également dans certaines conditions physiologiques (gestation).

L'hyperexcrétion hormonale va, évidemment, se traduire par une extension à l'ensemble de l'épithélium thyroïdien de l'aspect correspondant à une active résorption colloïdale et limité dans les conditions normales au seul revêtement épithélial de la calotte excrétrice. Après un processus d'hydratation, la colloïde mise en réserve dans les macrovésicules, va être rapidement résorbée et cette résorption entraîne l'affaissement et le plissement des parois vésiculaires. Tout va alors se dérouler comme si l'activité de l'épithélium thyroïdien était uniquement polarisée en direction des capillaires sanguins : le stade intermédiaire d'accumulation colloïdale intravésiculaire disparaît et la cellule thyroïdienne paraît fonctionner comme la cellule d'une quelconque glande vasculaire sanguine qui excrète directement le produit actif dans les humeurs circulantes.

Fig. 1. — *Schémas d'histophysiologie thyroïdienne.*

*A*. Glande normale : une macrovésicule occupe le centre de la figure ; son épithélium est cubique (type sécrétoire), sauf au niveau d'un étroit segment, la « calotte excrétrice » où il devient cylindrique (type résorbant) ; autour de cette macrovésicule, on distingue quelques microvésicules et quelques groupements épithéliaux compacts,

Si la stimulation expérimentale ou physiologique de la glande est entretenue, des phénomènes d'hyperplasie vont se manifester. On est immédiatement frappé en parcourant les coupes d'une thyroïde en hyperplasie, non seulement par son caractère massif, franchement parenchymateux, mais aussi par le nombre inusité de microvésicules et d'authentiques ilôts épithéliaux compacts (fig. I.B.)

Bimes a constaté, après Florentin, un bourgeonnement actif de l'épithélium vésiculaire et ceci d'une façon très constante. Ce bourgeonnement s'effectue en direction du conjonctif : une cellule épithéliale apparaît à la partie profonde de l'épithélium vésiculaire, se détache et donne naissance après plusieurs divisions, à un petit ilôt interstitiel dont les éléments

---

pouvant correspondre soit à un îlot interstitiel, soit à la section tangentielle d'une microvésicule. La vacuolisation périphérique du contenu colloïdal des vésicules est l'indicateur artificiel d'une certaine activité sécrétoire.

*B.* Hyperthyroïdie : remarquer le caractère parenchymateux de la glande et la disparition à peu près complète de la substance colloïde. Au centre de la figure, on aperçoit une macrovésicule affaissée et plissée, avec un épithélium cylindrique (type résorbant). Nombreux îlots interstitiels et nombreuses microvésicules. Remarquer la fissuration linéaire d'un certain nombre de noyaux, indication d'une réaction hyperplasique s'effectuant selon le mode amitotique. Nous avons figuré 4 stades de la prolifération épithéliale, s'effectuant à partir de la paroi de la macrovésicule centrale : 1. Une cellule de l'épithélium vésiculaire n'est plus en connexion avec la cavité centrale. — 2. Un îlot épithélial est encore en contact étroit avec l'épithélium vésiculaire. — 3. Ilot interstitiel bien individualisé. — 4. Une petite flaque colloïdale apparaît au centre d'un îlot et transforme ce dernier en une microvésicule.

*C.* Premier stade de l'hypothyroïdie (image du goître colloïde) : l'arrêt des processus de résorption et la persistance d'une activité sécrétoire déterminent une distension des vésicules qui, toutes, sont des macrovésicules avec un revêtement épithélial cubique ou endothéliforme (ralentissement déjà très marqué de la sécrétion colloïdale) ; contenu colloïdal à contour régulier.

*D.* Dernier stade de l'hypothyroïdie (image du goître parenchymateux) ; les deux fonctions, excrétoire et sécrétoire, de l'épithélium thyroïdien sont suspendues, mais une hyperplasie épithéliale, réaction compensatrice, inefficace et indéfinie, donne naissance à des trabécules compacts. Çà et là subsistent quelques formations vésiculaires à contenu colloïdal condensé.

peuvent finalement s'orienter autour d'une petite gouttelette colloïdale. En réalité l'ilôt n'atteint généralement pas ce stade de différenciation vésiculaire et fonctionne certainement en excrétant directement le produit hormonal dans la circulation.

Cette prolifération insulaire s'effectue le plus souvent par *divisions amitotiques* des noyaux de ces cellules épithéliales : il est exceptionnel de rencontrer une mitose dans une cellule thyroïdienne. Par contre le noyau des cellules thyroïdiennes présente souvent une profonde incisure linéaire, développée dans un plan ou se trouve le nucléole et correspondant certainement à un plan de clivage. Pour Bimes, la présence de noyaux géants et bourgeonnants décrits par Florentin, est assez exceptionnelle et traduirait un certain affaiblissement de l'énergie de division : elle aurait alors une valeur dégénérative.

En résumé, la thyroïde en hyperactivité tend à prendre un aspect parenchymateux compact, par disparition de la colloïde, affaissement et plissement des macrovésicules et néogénèse de formation épithéliales ou microvésiculaires.

2° *Hypothyroïdie :*

Au ralentissement de la sécrétion hormonale vont correspondre une régression, puis une disparition complète des différenciations de l'épithélium vésiculaire en rapport avec les processus de résorption colloïdale, c'est-à-dire de la zone d'épithélium cylindrique, constituant la calotte excrétrice. La substance colloïde, continuant à être secrétée distend les vésicules dont l'épithélium devient cubique bas et finalement endothéliforme. Cet affaissement épithélial correspond évidemmnet à cette distension vésiculaire et peut-être aussi à un ralentissement progressif de la secrétion colloïdale.

L'architecture de la glande tend ainsi à se simplifier : toutes les vésicules sont des macrovésicules de caractère uniforme renfermant une énorme sphère colloïdale qui se condense et vire à l'éosinophilie, tandis que sa surface régularisée, adhère intimement à l'épithélium vésiculaire laminé. Les microvésicules périlobulaires de la glande normale, ont dispa-

ru. Bimes pense qu'elles peuvent accumuler de la colloïde et se transformer en macrovésicules.

A ce moment, l'aspect est très exactement celui que l'on observe en pathologie humaine à l'examen *d'un goître colloïde diffus* (fig. I-C). Mais les choses ne vont pas en rester là.

En effet, au ralentissement progressif de l'activité excrétoire puis sécrétoire de la glande s'associe d'une façon qui peut être très précoce, une réaction *d'hyperplasie épithéliale* qui semble avoir la valeur d'un phénomène de *compensation*. Par un mécanisme très comparable à celui décrit à propos de l'hyperthyroïdie, les parois vésiculaires prolifèrent des bourgeons épithéliaux, qui donnent naissance à des ilôts interstitiels. Mais aucune différenciation vésiculaire n'apparaît dans la masse de ces tissus néo-formés et ceci prouve la carence fonctionnelle globale de la cellule thyroïdienne : incapable non seulement d'accomplir un travail de résorption, mais encore d'élaborer de la substance colloïde. La réaction hyperplasique, étant fonctionnellement inefficace, il en résulte qu'elle sera indéfinie. La croissance des ilôts néoformés, donne naissance à d'épais trabécules épithéliaux sans différenciation sécrétoire et la glande prend une structure nettement parenchymateuse qui a évidemment une signification physiologique opposée à celle qui constitue l'hyperthyroïdie. A ce moment, l'aspect histologique est celui que l'on observe en pathologie humaine à l'examen d'un *goître parenchymateux* ou trabéculaire (fig I. D.) On conçoit alors aisément pourquoi toutes les transitions existent entre le goître colloïde et le goître parenchymateux qui n'existent presque jamais à l'état de pureté. La prédominance de l'un des deux aspects dépend uniquement de la précocité et de l'intensité de l'hyperplasie épithéliale, réaction compensatrice mais inefficace.

On peut même aller plus loin et considérer la prédominence de l'aspect parenchymateux sur l'aspect colloïde comme une forme grave de l'hypothyroïdie. En effet l'inaptitude du parenchyme épithélial à former des vésicules traduit un déficit fonctionnel global de la cellule thyroïdienne. Au contraire, la constatation d'une colloïde abondante dans des vésicules distendues implique une insuffisance thyroïdienne partielle ; le

trouble fonctionnel a consisté d'abord uniquement dans une incapacité de l'épithélium thyroïdien à résorber la colloïde intravésiculaire que, pendant un temps, il a continué à élaborer.

La conclusion qui se dégage de cette étude histophysiologique est qu'il existe incontestablement des critères nombreux et sûrs pour apprécier la nature et même le degré d'un dysfonctionnement thyroïdien à condition d'attacher plus de valeur à un ensemble d'images qu'à telle ou telle image considérée isolément.

## II. - LE SYNDROME HISTOPATHOLOGIQUE DE LA MALADIE DE BASEDOW

La connaissance des critères histologiques de l'activité thyroïdienne va nous permettre d'étudier les lésions de la maladie de Basedow, telles que les décrivent les auteurs classiques. On peut dans le syndrome histopathologique distinguer deux catégories de lésions.

— Les unes, *lésions fondamentales* des classiques, diffuses et spectaculaires, sont la traduction fidèle d'un état banal d'hyperthyroïdie.

— Les autres, *lésions accessoires*, parcellaires, plus ou moins constantes sont diversement interprétées et le plus souvent énigmatiques.

### A. - Lésions fondamentales

Elles reproduisent schématiquement le syndrome histologique de l'hyperthyroïdie que nous avons déjà envisagé et

nous nous bornerons à énumérer les éléments de ce syndrome :

— La colloïde intravésiculaire a disparu à peu près complètement.

— Les macrovésicules, affaissées, irrégulièrement plissées et revêtues par un épithélium résorbant activement ne renferment plus en très petite quantité qu'une substance fluide et chromophobe.

— La glande prend rapidement une structure parenchymateuse par suite de la résorption colloïdale et aussi par suite d'une grosse hyperplasie épithéliale : le bourgeonnement des parois vésiculaires entraîne la formation d'un parenchyme interstitiel abondant qui se présente le plus souvent sous l'aspect d'ilôts épithéliaux compacts dont l'activité endocrine est directement polarisée vers la circulation sanguine.

### B. - Lésions accessoires

La description de ces lésions doit nous retenir plus longtemps car elles représentent des aspects nouveaux sans aucune analogie avec les images décrites en étudiant les critères de l'activité thyroïdienne. Aucune interprétation d'ensemble n'ayant été proposée pour ces images nous distinguerons avec Bimes dans un but purement didactique :

— des lésions épithéliales.

— des lésions conjonctives.

#### 1° *Lésions épithéliales :*

La seule qui ait retenu l'attention des histologistes est un aspect assez inconstant désigné sous le nom « d'épithéliums éosinophiles ». Il s'agit d'une modification intéressant soit un segment plus ou moins étendu du revêtement vésiculaire soit un groupe d'ilôts interstitiels et consistant dans une homogénéisation du cytoplasme de la cellule thyroïdienne qui se colore intensément par l'éosine.

2° *Lésions conjonctives :*

Elles sont multiples. Les plus constantes et les plus étudiées sont la sclérose basedowienne et l'infiltration lymphoïde.

*La sclérose Basedowienne,* constante, est essentiellement lobulante mais elle prend rarement un caractère massif. Elle divise le parenchyme épithélial en territoires nettement lobulaires.

*L'infiltration lymphoïde,* également constante, peut être discrète et diffuse. Parfois elle devient massive et l'on observe alors de nombreux *follicules lymphoïdes* dont certains sont pourvus de centres clairs. Le plus souvent l'infiltration lymphoïde est mixte et aux lymphocytes typiques s'associent des plasmocytes. Ces cellules assez volumineuses pourvues d'un noyau à chromatine radiée et d'un cytoplasme abondant basophile avec cependant une zone claire périnucléaire s'observent constamment dans les foyers lymphoïdes chroniquement enflammés. Elles sont considérées comme des éléments en voie de sénescence résultant d'une mutation irréversible des cellules lymphoïdes.

A côté de ces deux réactions conjonctives constantes les auteurs signalent :

— des réactions histiocytaires avec formation de cellules géantes.

— Des lésions vasculaires.

D'une façon très inconstante, la cavité vésiculaire est envahie par des cellules épithéliales au milieu desquelles apparaissent parfois une ou plusieurs cellules géantes. On ne reconnaît pas en général de caractères spécifiques à ces dernières. Guinet a attiré l'attention sur l'existence de lésions vasculaires et sur leur caractère parcellaire : il insiste surtout sur la sclérose adventicielle des artères compliquée parfois de mésartérite. Plus rarement une endartérite donne lieu à des proliférations qui font saillie dans la lumière du vaisseau. Guinet a également observé une sclérose des parois veineuses et une endothélite des capillaires, dont la lumière peut être oblitéré.

Ainsi au syndrome histologique de l'hyperthyroïdie s'asso-

cient dans la maladie de Basedow, certaines modifications des épithéliums thyroïdiens et surtout d'importantes réactions conjonctives.

## III. - L'INVOLUTION IODO-THERAPEUTIQUE

Ayant ainsi envisagé l'histophysiologie thyroïdienne normale et l'aspect histologique de la maladie de Basedow, nous sommes en mesure d'aborder à présent le chapitre qui constitue l'essentiel de notre travail et nous allons envisager les modifications histologiques que subit la thyroïde basedowienne au cours de l'iodothérapie.

Les examens histologiques qui serviront de base à notre description ont été pratiqués par Bimes sur les 18 pièces opératoires de thyroïdectomie que nous rapportons. Tous les malades ont subi avant l'intervention une cure iodée, administrée sous surveillance médica'e. Après l'intervention il a été immédiatement prélevé de 5 à 7 fragments volumineux intéressant différents territoires de la glande (pôles supérieur et inférieur de chaque lobe, région isthmique). Les résultats de ces examens, que l'on trouvera rapportée dans le chapitre III de ce travail, ont servi de base au travail que Bimes a publié dans un récent numéro de « Toulouse-Médical » et nous rapporterons ici la description de l'auteur qui a bien voulu nous commenter longuement le résultat de ses recherches. On trouvera ainsi ci-dessous, à côté des traits essentiels de l'involution iodée sur lesquels s'accordent les différents auteurs, un certain nombre d'éléments nouveaux et originaux.

On pourrait nous objecter d'emblée qu'avant de parler d'aspects d'involution, il aurait fallu examiner la même glande avant l'iodothérapie aussi bien qu'après la cure iodée. Il est certain que cette manière de procéder serait beaucoup plus conforme aux principes expérimentaux, mais pour des raisons d'ordre pratique, cette méthode d'observation n'est guère réalisable. Certains auteurs, à l'époque où il était d'usage courant

de faire précéder la thyroïdectomie de ligatures vasculaires, avaient profité de ce premier temps opératoire pour pratiquer des biopsies de la glande avant toute administration d'iode qu'ils pouvaient ensuite comparer aux aspects histologiques de la pièce opératoire après iodothérapie. Tous nos malades ont été opérés en un temps et nous n'avons connu l'aspect de leur thyroïde que sur la pièce opératoire arpès iodothérapie. Cependant les lésions histologiques de la maladie de Basedow sont bien connues et il suffit de se referer aux descriptions classiques pour juger aisément les aspects que présente la glande soumise à l'iodothérapie.

Bimes propose de classer les images observées en prenant une base physiopathologique, c'est-à-dire en tenant compte des facteurs divers qui paraissent conditionner leur production.

— Un premier groupe d'images correspond à l'action résolutive de l'iodothérapie sur le syndrome histologique de l'hyperthyroïdie. Elles consistent essentiellement dans la reprise de l'accumulation colloïdale intravésiculaire, l'épithélium thyroïdien reprenant le type secrétoire. Elles constituent *l'involution iodée proprement dite.*

— Un second groupe est constitué par des images observées dans les thyroïdes basedowiennes et retrouvées dans la glande après iodothérapie. Ces lésions sont considérées généralement comme d'intérêt secondaire, en raison de leur caractère parcellaire et parfois inconstant. La faible action ou l'absence d'action de l'iode sur ces lésions semblent établir, au contraire, leur caractère irréversible, lésionnel ; il s'agit le plus souvent *d'altérations définitives,* indélébiles de la glande.

— Enfin, un dernier groupe d'images correspond manifestement à des lésions nouvelles, en rapport direct avec l'iodothérapie. Ce sont des lésions parcellaires à l'origine desquelles on trouve un facteur mécanique : le brusque déplissement vésiculaire déterminé par l'accumulaton colloïdale :ce sont les *iodolésions.*

Tels sont donc les différents ordres de faits que nous allons successivement envisager.

### A. - Action résolutive de l'iode sur le syndrome histologique de l'hyperthyroidie

L'involution iodée proprement dite (Fig. 2 et 3) se manifeste par une série de phénomènes qui se déroulent dans un ordre déterminé et que l'on interprète sans difficultés.

L'épithélium vésiculaire diminue de hauteur, devient cubique (type secrétoire), ultérieurement il peut devenir plat, endothéliforme, la secrétion colloïdale est alors suspendue.

Cet affaissement épithélial va de pair avec la réapparition et l'accumulation de colloïde à l'intérieur des vésicules. Une petite flaque colloïdale apparaît tout d'abord : fluide, hydratée, basophile, son contour est régulièrement dentelé, car, à ce moment, l'épithélium vésiculaire est surmonté par les prétendues « vacuoles de résorption ». Ultérieurement le contour de la masse colloïdale se régularise et cette masse se deshydrate, se condense et devient acidophile. Nous pouvons maintenant confirmer le point de vue défendu par Thomas selon lequel *la vacuolisation périphérique de la flaque colloïdale* est une image sans doute artificielle, mais traduisant cependant la polarisation de l'activité thyroïdienne en direction de la cavité vésiculaire. En effet cette image s'observe plus particulièrement dans les cas ou la cure iodée préopératoire, rapidement efficace sur la symptomatologie clinique, a été de courte durée : au contraire, le contenu colloïdal des vésicules, a bien plus souvent, un contour régulier dans les formes graves peu améliorées par une cure iodée prolongée.

Enfin, la sécrétion colloïdale a pour effet de diminuer considérablement le nombre des ilôts interstitiels compacts : le dépôt d'une petite goutte de colloïde transforme la plupart d'entre eux en microvescules.

Cette involution iodée présente *des degrés* et notre tâche consistera ultérieurement à envisager à quels aspects cliniques correspondent ces différents degrés.

Il est des cas ou l'involution est *complète, massive ;* la plupart des vésicules sont grandes, distendues par une masse

colloïdale abondante, les microvésicules sont rares, on ne trouve plus d'ilôts épithéliaux compacts. Dans les cas extrêmes l'image peut prêter à confusion avec celle d'un goître colloïde diffus (Obs. XVI).

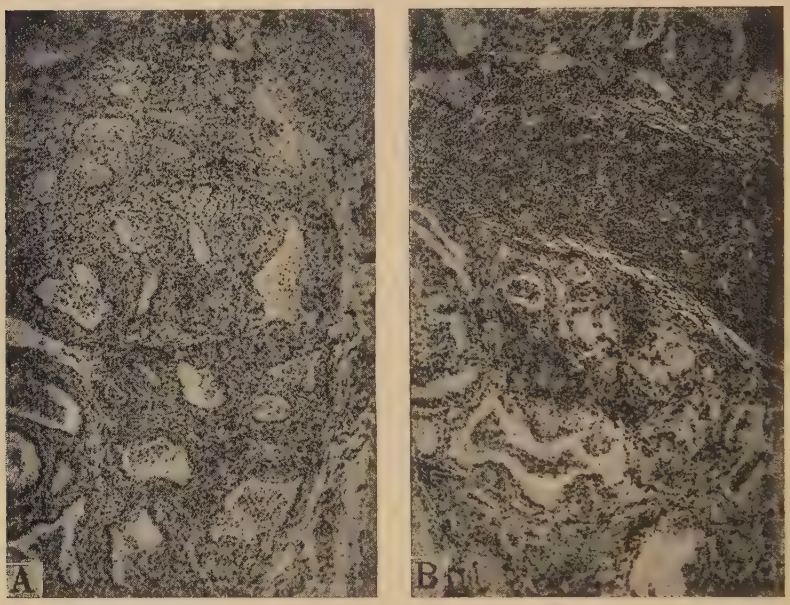


Fig. 2. — *Involution iodée proprement dite.*

*A.* Involution iodée à peine ébauchée (forme grave) : remarquer le caractère lobulant de la sclérose et le caractère nettement parenchymateux de la glande ; les vésicules, à peine involuées, renferment une substance fluide, chromophobe, avec de nombreuses cellules desquamées.

*B.* Même préparation : présence d'un volumineux nodule lymphoïde à centre clair.

Il est d'autres cas, ou au contraire, l'involution iodée est discrète, à peine perceptible (Fig. 2 A et B) et la glande basedowienne conserve son caractère massif parenchymateux. Il semble bien comme nous le verrons ultérieurement, que le facteur primordial qui s'oppose mécaniquement, à la distension vésiculaire est *une fibrose à topographie périvasculaire.*

Dans la majorité des cas, l'examen des coupes révèle une *grande diversité d'aspects :* ici les vésicules sont volumineuses, distendues par une colloïde abondante, ailleurs le parenchyme épithélial est remarquablement compact et la colloïde à peu près inexistante.

Le caractère parcelaire de l'involution iodée est encore accusé par la formation de véritables *adénomes,* parfois saillants à la surface de la glande, parfaitement circonscrits par une capsule fibreuse mince mais très nette et constituée par un groupe de vésicules volumineuses saturées de colloïde, alors qu'en dehors de la capsule l'involution iodée est à peine esquissée. Bimes estime que la production de ces adénomes vésiculaires confirme ou mieux extériorise la notion proposée par Thomas d'une lobulation du parenchyme thyroïdien. Cette lobulation n'apparaît pas avec évidence lorsqu'on examine une thyroïde normale. Or les adénomes qui se développent au cours de l'involution iodée paraissent correspondre chacun à un lobule thyroïdien. En effet, la localisation stricte des phénomènes régressifs à un petit nombre de vésicules implique une certaine autonomie fonctionnelle de ce groupe. Et cette autonomie ne saurait être conferrée que par un dispositif circulatoire particulier qui, dans le cas présent a conservé sa parfaite intégrité.

On peut alors définir le *lobule thyroïdien comme un groupe de vésicules associées par un appareil vasculaire commun.* La lobulation thyroïdienne est mal perceptible dans une glande normale car aucune formation capsulaire ne la souligne. L'importante sclérose périvasculaire qui se développe au cours de la maladie de Basedow commence à la rendre apparente ; l'involution iodée peut la rendre évidente quand toutes les vésicules d'un même lobule sont également et massivement distendues, entraînant la formation à leur entour d'une condensation capsulaire fibreuse.

*Enfin l'involution iodée est passagère :* après une phase dans laquelle l'iode suspend l'excrétion hormonale et provoque l'accumulation intravésiculaire de colloïde, les critères de l'hyperthyroïdie réapparaissent. Il paraît cependant exister une *phase intermédiaire de relative stabilité* (fig. 3 B) : les vésicules

involuées renferment une sphère colloïdale condensée, à contours nets, la vacuolisation périphérique a disparu et l'épithélium est cubique bas sans activité secrétoire, ni excrétoire. L'iodothérapie a donné tout ce qu'elle pouvait donner et ce stade peut être considéré comme le moment optimum pour l'acte opératoire. Il nous appartiendra plus loin, par la confrontation des données histologiques et des données cliniques de fixer aussi précisément que possible ce moment.

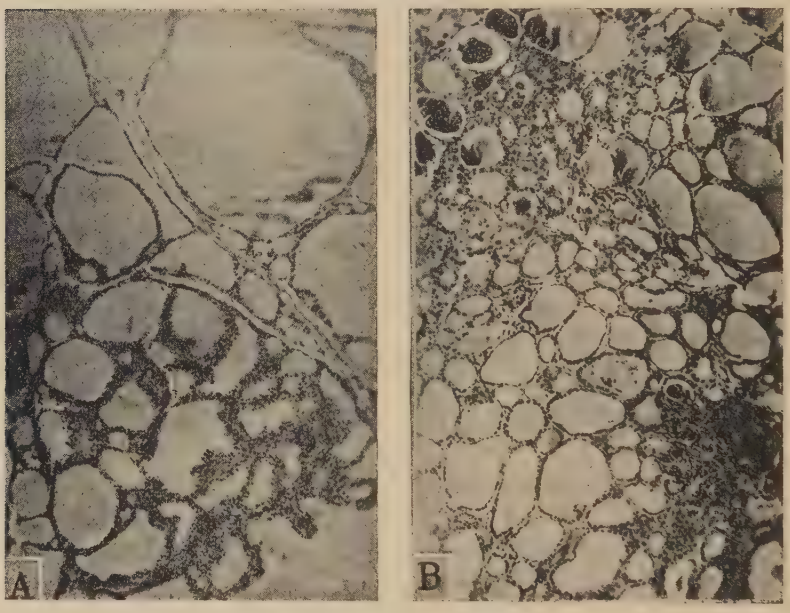


Fig. 3. — *Involution iodée proprement dite.*

*A.* Involution iodée accentuée, mais encore incomplète (forme bénigne) : en haut, les vésicules sont volumineuses et à peu près saturées de colloïde ; en bas, elles sont encore petites en voie de déplissement, et leur épithélium sécrète activement une colloïde dont la partie périphérique est vacuolisée. L'action de l'iode n'était pas épuisée au moment de l'intervention.

*B.* Involution iodée stabilisée (forme moyenne) : la plupart des vésicules sont distendues, saturées, mais de taille moyenne. En haut, on distingue un territoire éosinophile mal limité, avec quelques petites vésicules à épithélium éosinophile, dont le contenu est un petit bloc colloïdal très condensé, fortement chromophile. En bas, on distingue un infiltrat lymphoïde limité.

B. - Extériorisation de lésions irrêversibles spècifiquement basedowiennes

Le deuxième groupe d'images dont nous aborderons maintenant l'étude est qualifié d'accessoires par les classiques. Bimes considère au contraire, ,ces images comme *fondamentales* car elles correspondent à des lésions spécifiquement basedowiennes irréversibles, iodo-résistantes, mais extériorisées et probablement même amplifiées par l'accumulation colloïdale déterminées par la cure iodée. Ces lésions sont très diverses et constituent un ensemble complexe et dans un but didactique nous continuerons à distinguer :

— des lésions épithéliales ;

— des lésions conjonctivo-vasculaires.

Mais cette distinction nécessaire comporte un grand inconvinient qu'il nous faut signaler d'emblée : lésions épithéliales et lésions conjonctivo-vasculaires sont étroitement *associées dans l'espace et dans le temps,* car elles se conditionnent réciproquement. Ainsi les altérations épithéliales paraissent le plus souvent secondaires à des lésions vasculaires mais à leur tour, elles provoquent une réaction du conjonctif.

1° *Lésions épithéliales :*

Avec Bimes, nous distinguerons :

— *Des lésions dégénératives* simples à caractère atrophique ;

— *Des lésions métamorphiques* dont il existe deux modalités qui parfois, se combinent : la dégénérescence éosinophile fréquente mais inconstante, et la dégénérescence granulograisseuse constante.

a) *Lésions dégénératives simples :*

Ces lésions ont un caractère progressif dont le résultat final est *l'atrophie* du parenchyme épithélial.

Les vésicules deviennent petites et ne renferment bientôt plus qu'un petit bloc colloïdal condensé, tandis que l'épithélium est formé de cellules cubiques, très basses, très pauvres en cytoplasme. Ces vésicules sont ensuite dissociées et les cellules épithéliales s'observent alors dispersées, isolément ou en petits groupes, dans un stroma très abondant dense et fibreux à ce niveau (fig. 4 A.) Cet essaimage est aisément distingué des manifestations hyperplasiques observées au cours de la maladie de Basedow et consistant en particulier dans le bourgeonnement actif d'ilôts interstitiels à partir des épithéliums vésiculaires.

La destinée de ces éléments épithéliaux essaimés est variable. Parfois ils subissent sur place une lyse lente. Parfois l'atrophie est précédée de phénomènes métaplasiques qui correspondent en réalité à une dégénérescence métamorphique dont nous verrons ultérieurement les modalités. Parfois, enfin, les zones épithéliales en voie d'atrophie, sont véritablement *incorporées dans de volumineux ilôts lymphoïdes* pourvus de centres clairs très développés (fig. 4 A.) et l'activité macrophagique de ces centres s'exerce manifestement sur les résidus épithéliaux.

Par ail'eurs, quel que soit le mode dégénératif du cytoplasme de la cellule thyroïdienne, on observe avec une grande fréquence des *anomalies nucléaires,* qui ont également une signification dégénérative. C'est ainsi que dans un certain nombre de nos observations (Obs. I, II, III, IV, VII, IX et XI) Bimes a observé :

— Des irrégularités constantes dans la taille des noyaux dont la chromaticité est très variable.

— Des phénomènes pycnotiques suivis de morcellement de la substance nucléaire compacte.

— Des monstruosités nucléaires d'une ampleur souvent considérable, certains noyaux sont géants (leur diamè-

tre est parfois décuplé) irréguliers, bosselés, bourgeonnants ou au contraire pourvus de contours angulaires. Ces noyaux sont le plus souvent hyperchromatiques.

— Quelques rares mitoses, dont la signification est sans doute également dégénérative.

Même lorsqu'elles s'associent à un essaimage de cellules épithéliales atrophiées dans le stroma, le caractère parcellaire et manifestement dégénératif de ces anomalies nucléaires permet d'exclure facilement l'hypothèse d'un épithélioma thyroïdien.

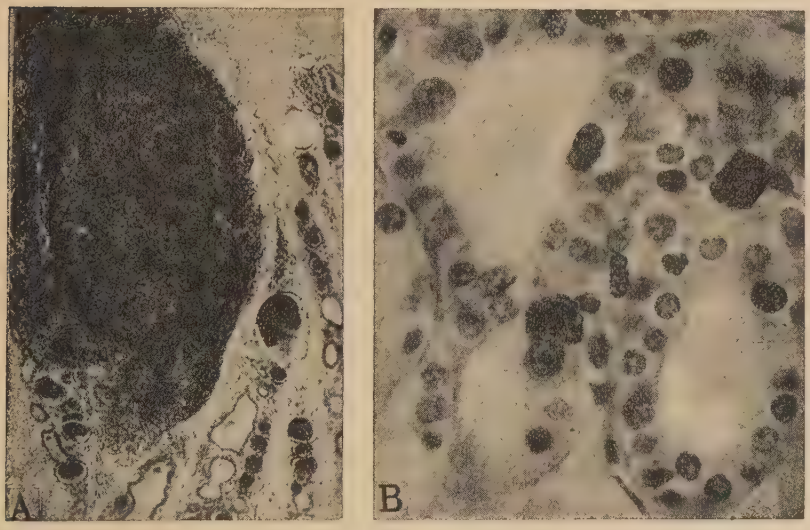


Fig. 4. — *Lésions dégénératives.*

*A.* Atrophie du parenchyme épithélial, représenté par de petits éléments vésiculaires ou insulaires, essaimés dans un stroma fibreux, et partiellement incorporés dans un énorme nodule lymphoïde.
*B.* Irrégularités et monstruosités nucléaires de signification dégénérative au niveau de l'épithélium vésiculaire.

b) *Dégénérescence éosinophile :*

Ce mode dégénératif qui correspond aux « *épithéliums éosinophiles* » des classiques, intéresse soit un groupe de cellu-

les contiguës d'un revêtement vésiculaire (Fig. 5 B) soit un groupe d'ilôts interstitiels, soit un groupe de microvésicules dont la lumière est limitée par un contour remarquablement net et dont la cavité renferme un petit bloc colloïdal, condensé, rétracté, fortement chromophile. Parfois enfin, un adénome encapsulé est constitué uniquement par des épithéliums éosinophiles (Fig. 5 A).

Les cellules qui composent ces épithéliums ont une taille souvent inégale ; leur pôle apical est très net, linéaire, lorsqu'elles bordent une cavité vésiculaire, par contre les limites entre les cellules s'estompent et souvent disparaissent : l'épithélium devient un syncytium semé de noyaux. Ces noyaux présentent, au demeurant *des altérations dégénératives constantes* (phénomènes pycnotiques et monstruosités). Mais le caractère essentiel est *l'état du cytoplasme*, remarquablement homogène ou très finement granuleux, parfois vitreux, compact et condensé, franchement *éosinophile*, sans aucune différenciation.

Bimes estime que les caractères cytologiques des cellules éosinophiles et leur groupement permettent de penser qu'un trouble circulatoire et plus précisément un phénomène *d'ischémie* conditionnent la production de ces images. Il rappelle en effet que Collin, à propos de la cellule hypophysaire, a montré que l'affinité d'un produit pour les colorants acides ou basiques dépend de son degré d'hydration, l'acidophilie correspondant précisément à un état condensé, à très faible dispersion micellaire. Or le rôle de l'ischémie dans la deshydratation des territoires éosinophiles est évident ; dès le premier coup d'œil on constate qu'entre les formations épithéliales denses et homogènes ne subsistent que d'étroites fentes linéaires dont la lumière est le plus souvent virtuelle.

Par ailleurs, Bimes a constaté, d'une façon, d'ailleurs inconstante, la cœxistence des épithéliums éosinophiles avec des lésions vasculaires, à vrai dire assez rares et consistant dans un processus d'endartérite oblitérante. Cette *endartérite*, signalée antérieurement par Guinet est peut-être responsable de ce que Bimes pense pouvoir dénommer la *dégénérescence éosino-*

*phile* de la cellule thyroïdienne. Ce mode de dégénérescence peut se compliquer d'une deuxième modalité dégénérative : la dégénérescence granulo-graisseuse. En réalité, celle-ci peut se manifester d'emblée, car elle se rencontre d'une façon constante dans les thyroïdes involuées. alors que l'existence d'épithéliums éosinophiles fait souvent défaut.

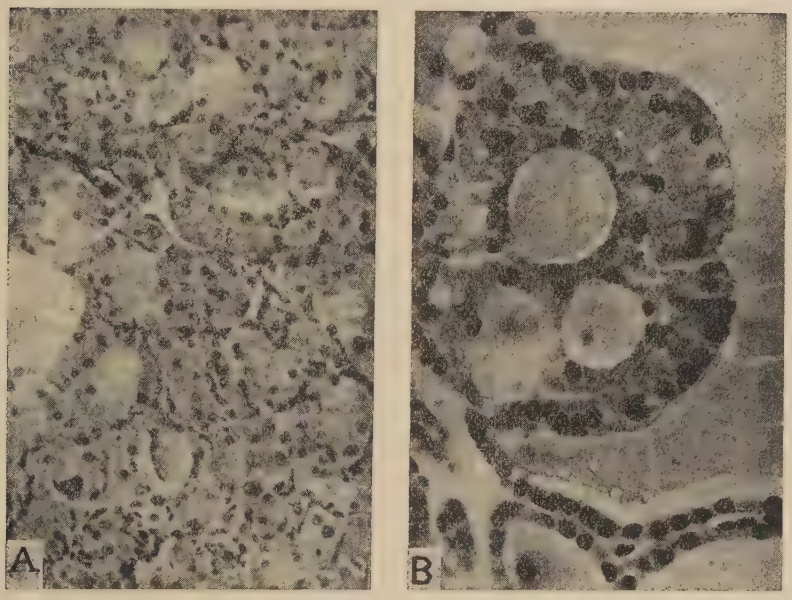


Fig. 5. — *Dégénérescence éosinophile*.

*A.* Portion d'un adénome encapsulé, entièrement constitué par des formations éosinophiles. Malgré le faible grossissement, on perçoit le caractère dense et homogène des formations parenchymateuses, étroitement tassées dans un stroma où les vaisseaux sont représentés par des fentes linéaires à cavité virtuelle.

*B.* Petite plage éosinophile dans une macrovésicule involuée : les cellules éosinophiles sont cylindriques, avec un noyau apical, mais cet aspect pseudo-excrétoire tient à ce que les cellules en voie de dégénérescence sont figées dans l'attitude qui était celle de la totalité de l'épithélium thyroïdien avant la cure iodée.

c) *Dégénérescence granulo-graisseuse :*

Ce mode de dégénérescence ne semble pas avoir spécialement retenu jusqu'ici l'attention des auteurs. Bimes l'a particulièrement bien mis en évidence et nous allons rapporter le résultat de ses observations.

La dégénérescence granulo-graisseuse que l'on peut également qualifier de dégénérescence spongoïde ou pseudo-xanthomateuse peut succéder à l'état éosinophile d'un groupe de cellules thyroïdiennes mais souvent elle se manifeste d'emblée et elle est *constante*.

Ici encore, il s'agit de *lésions parcellaires* intéressant tantôt un secteur plus ou moins étendu de la paroi d'une grosse vésicule (fig. 6 A et 6 B et fig. 7 B) tantôt la totalité des cellules composant une microvésicule ou un ilôt interstitiel (fig. 7 A), tantôt des éléments épithéliaux desquamés dans une vésicule qui vient de se charger de colloïde (fig. 7 C) tantôt enfin des cellules épithéliales dispersées dans une nappe fibreuse.

Du point de vue cytologique, la dégénérescence granulo-graisseuse se traduit d'abord par une augmentation du volume de la cellule dont le cytoplasme devient plus abondant, très finement granuleux, faiblement éosinophile. Fréquemment l'épithélium apparaît stratifié (Fig. 6 A et 6 B) et l'on perçoit mal quel mécanisme préside à cette stratification. Ainsi prennent naissance des aspects *pseudo-malpigniens*. Lorsque ces éléments sont dispersés dans un stroma fibreux, ils prennent un aspect qui rappelle souvent avec une grande analogie les cellules *épithélioïdes* d'origine conjonctive.

Mais bientôt les signes de dégénérescence grasse du cytoplasme se manifestent : sur les préparations traitées par les réactifs usuels, le cytoplasme apparaît finement *spongieux*, creusé de petits alvéoles arrondis et de taille égale : la cellule prend l'aspect d'un sponciocyte. Cette spongiose qui, lorsque l'épithélium est stratifié, s'observe d'abord au niveau des cellules distantes du stroma, est manifestement en rapport avec l'apparition dans le cytoplasme de fines *enclaves lipidiques et lipoïdiques*, riches en cholestérine, très fines, à peine perceptibles au fort prossissement, mais qui vont croître. Le caractère

dégénératif du phénomène est attesté par *l'aspect pycnotique* que prend rapidement le noyau et aussi par une desquamation de ces éléments quand ils sont disposés en bordure d'une vési-

Fig. 6. — *Dégénérescence granulo-graisseuse.*

*A.* Stratification, dégénérescene spongieuse et desquamation des épithéliums vésiculaires. On observe plusieurs amas syncytiaux, véritables cellules géantes d'origine épithéliale, résultant de la coalescence de cellules épithéliales desquamées.
*B.* Dégénérescence limitée à un étroit segment de la paroi d'une macrovésicule.

cule. Cette desquamation intéresse tantôt une vésicule isolée, tantôt une nappe pluricellulaire. Dans ce dernier cas, les membranes très fines, qui séparent certaines cellules s'estompent et ainsi prennent naissance des nappes syncithiales, véritables *cellules géantes d'origine épithéliale,* renfermant plusieurs noyaux irrégulièrement distribués, plus ou moins altérés (Fig. 6A).

La spongiose va alors s'accentuer : les alvéoles cytoplasmi-

ques deviennent volumineux, de taille variable, le cytoplasme est littéralement troué ; les noyaux ou les vestiges nucléaires peuvent être expulsés hors de la cellule qui prend l'aspect d'un

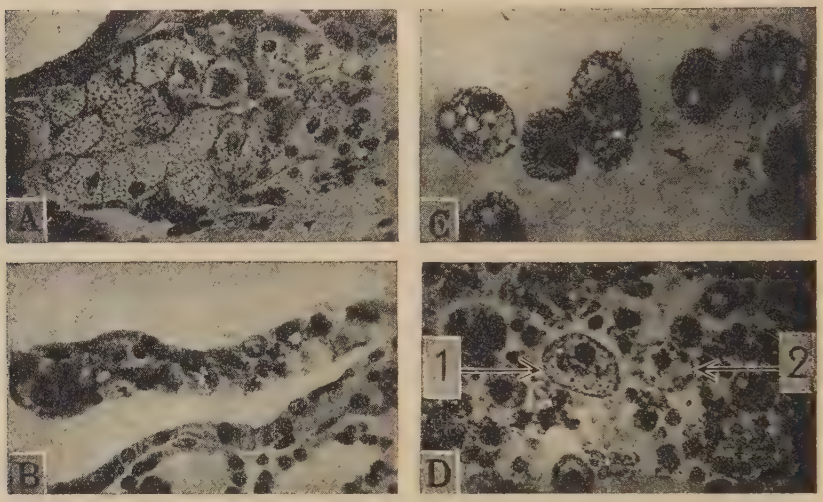


Fig. 7. — *Dégénérescence granulo-graisseuse.*

*A.* Dégénérescence spongieuse intéressant la totalité des cellules composant un volumineux îlot interstitiel.

*B.* Dégénérescence spongieuse et desquamation de l'épithélium d'une macrovésicule : on suit, au bas de la figure, les stades successifs de la dégénérescence épithéliale.

*C.* Cellules épithéliales desquamées, avec altérations très accentuées.

*D.* Hémorragie dans une vésicule involuée : à côté des hématies et de quelques lymphocytes, on aperçoit deux catégories, génétiquement distinctes, d'éléments à cytoplasme spongieux : 1. Cellule spongieuse d'origine épithéliale. — 2. Macrophage d'origine conjonctive, dont le cytoplasme a phagocyté des corps gras, mais aussi de la colloïde et du pigment hématique.

corpuscule creusé de nombreux alvéoles clairs (Fig. 7 C). La dissolution de ces corpuscules va libérer des corps gras qui vont se déposer dans la vésicule ou dans le conjonctif.

Or cette *libération de corps gras va incontestablement susciter un afflux lymphocytaire* en vertu de l'attraction chimiotactique bien connue que les lipides exercent sur les cellules

lymphoïdes, dont, par ailleurs, la *fonction lipasique* est bien établie. Cet afflux lymphocytaire peut être limité ou même empêché par la sclérose du conjonctif. Toutefois, il peut en résulter la production de lésions plus ou moins typiquement nodulaires avec cellules géantes d'origine épithéliale, cellules d'aspect épithélioïdes, zone lymphoïde périphérique et au-delà, condensation fibreuse plus ou moins manifeste et qui ne saurait que s'accentuer par la suite (Fig. 8 A et B.)

L'observation de ces images a suscité des controverses et la question a été longtemps débattue d'une éventuelle relation entre la maladie de Basedow et une inflammation thyroïdienne spécifique. Ainsi Welti et Huguenin interprètent ces follicules à cellules géantes comme des follicules tuberculeux. Moulonguet s'élève contre cette interprétation et considère ces follicules comme l'indice de processus de destruction avec macrophagie de la colloïde, les cellules géantes représentant des macrophages, logés parfois dans une encoche de la flaque colloïdale comme « l'ostéoclaste incrusté dans une lacune de Howship ». Ces deux hypothèses étiologiques sont considérées comme probable par Favre, Dechaume et Croizat, mais ceux-ci envisagent également comme probable la nature syphilitique de ces lésions.

L'impression d'une inflammation thyroïdienne spécifique est d'autant plus troublante que, dans certains cas, les éléments épithélioïdes d'origine conjonctive concourrent probablement à la formation de ces *follicules d'involution,* mais cette participation est très inconstante et toujours tardive et Bimes estime que, bien souvent, la prétendue « *réaction histiocytaire* » si fréquemment signalée par les auteurs, est une image faussement interprétée : les cellules épithélioïdes intravésiculaires sont en réalité des cellules épithéliales. Bimes se refuse à voir dans ces lésions un caractère spécifique folliculaire ; il s'agit pour lui d'un curieux phénomène de convergence morphologique dont on trouve bien d'autres exemples en histopathologie.

Bimes estime, par contre, qu'il existe une grande analogie entre ce mode dégénératif et la fonte holocrine qui caractérise *la sécrétion sébacée,* au point que certains aspects peuvent

donner l'impression d'une glande sébacée aberrante. Il y a aussi analogie avec les *corpuscules de Donné* qui apparaissent dans l'acinus mammaire en phase colostrogène et avec la curieuse involution mastomalacique observée dans les mammites sclérokystiques et souvent considérée à tort comme une réaction conjonctive. De même *l'épithélium prostatique* subit, dans certains adénomes, des altérations dégénératives du même ordre.

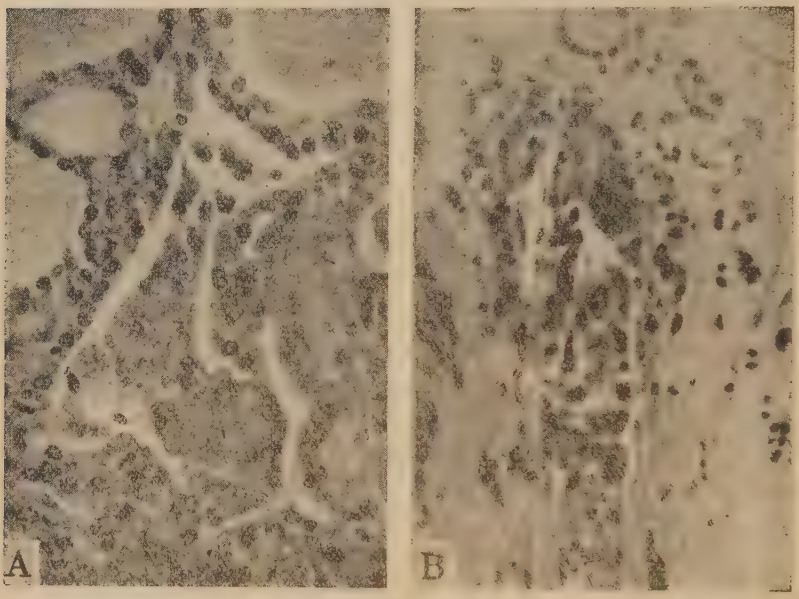


Fig. 8. — *Follicules d'involution.*

*A.* Stade initial : au centre d'une vésicule dont le revêtement épithélial est plus ou moins altéré, on observe une cellule géante d'origine épithéliale, environnée de cellules épithéliales desquamées en dégénérescence granulo-graisseuse.

*B.* Stade terminal : amas de cellules géantes et d'éléments d'aspect épithéloïde, environnés par un stroma fibreux, infiltré cependant par d'assez nombreux lymphocytes.

Cette dégénérescence de la cellule thyroïdienne n'est pas tellement aberrante, si l'on tient compte de divers faits histologiques, phylogéniques et ontogéniques. Ainsi, de nombreux

auteurs signalent la présence constante dans l'épithélium thyroïdien normal d'enclaves lipidiques, considérées comme un produit de déchet : la dégénérescence granulo-graisseuse apparaît alors comme la simple exagération d'un phénomène catabolique normal. Il est intéressant également de rappeler qu'à son apparition dans la série animale chez les prochordés, la thyroïde est une glande exocrine, différenciation glandulaire de la paroi antérieure du pharynx. Enfin, il ne faut pas oublier, que le canal thyréoglosse, ébauche de la thyroïde des mammifères prend naissance à la pointe du V lingual, c'est-à-dire à proximité immédiate de l'ectoderme stomodoeal. Au demeurant, il n'est pas exceptionnel de rencontrer, en parcourant des coupes de thyroïdes involuées, *certains aspects typiquement épidermiques*. C'est ainsi qu'au niveau de l'isthme d'une thyroïde involuée (obs. XVI) Bimes a pu observer d'étroits cordons malpighiens, qui présentaient de petits renflements arrondis, correspondant tantôt a un petit globe épidermique, tantôt à une vésicule dont le revêtement interne était constitué par des cellules sébacées.

Cette dégénérescence n'est d'ailleurs pas spécifique : on la retrouve dans les *goîtres simples* où elle peut même prendre un caractère massif. Lorsque la sclérose exclut un territoire thyroïdien, celui-ci subit une dégénérescence grasse massive qui aboutit à la formation de pseudo-kystes dont la cavité, dépourvue de toute trace de revêtement épithélial est occupée par un magna amorphe nécrotique, très riche en substances grasses. Toutefois on n'observe généralement pas dans ces cas une réaction lymphoïde et cela tient peut-être en partie à ce que la barrière fibreuse, qui exclut véritablemnt la masse parenchymateuse en voie de dégénérescence s'oppose à tout phénomène chimio-tactique.

### 2° *Lésions conjonctivo-vasculaires*

L'étude des lésions épithéliales observées dans les thyroïdes basedowiennes involuées va simplifier dans une large mesure la description et l'interprétation des lésions vasculaires

et conjonctives que l'on rencontre également à l'examen des coupes.

— Les unes semblent conditionner les lésions parenchymateuses : ce sont les *lésions vasculaires.*

— Les autres sont probablement secondaires à ces altérations et ont la valeur d'un phénomène réactionnel représenté surtout par *l'infiltration lymphoïde de la glande.*

a) *Lésions vasulaires :*

L'une est considérée par Bimes comme primordiale : c'est la *sclérose péri-vasculaire,* facteur de la lobulation très nette de la glande. Il s'agit d'abord d'une *péri-artériolite fibreuse :*

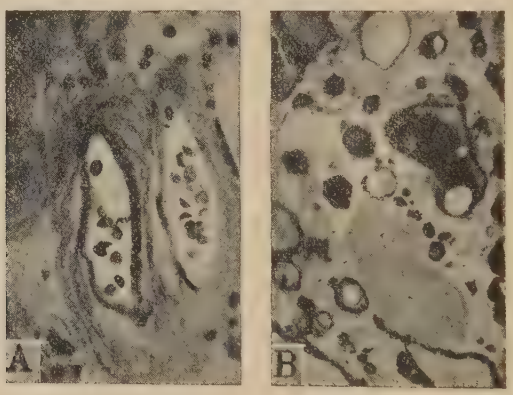


Fig. 9. — *Lésions de péricapillarite fibreuse.*

*A.* Développement d'un feutrage de fibrilles collagènes autour d'un capillaire.

*B.* Volumineux manchon fibreux environnant un capillaire dont la lumière est presque oblitérée.

son intensité est variable mais sa constance ne fait pas de doute. Il s'agit ensuite d'une *péricapillarite fibreuse,* moins constante, parcellaire mais parfois considérable (fig. 9 A et B) : le vaisseau est alors environné par un manchon épais de fibres colla-

gènes dont le diamètre peut dépasser 20 fois celui de la lumière vasculaire, qui d'ailleurs finit par s'oblitérer. Ces lésions de périvascularite fibreuse qui ne présentent aucun caractère spécifique, paraissent jouer un rôle capital dans le développement des lésions caractéristiques de la maladie de Basedow.

A ces lésions périvasculaires s'associent parfois des lésions des autres tuniques artérielles ou artériolaires, consistant notamment dans le développement de végétations saillantes à partir de l'intima. Ces lésions sont très inconstantes et il faut parcourir longtemps les coupes avant de les rencontrer. La dégénérescence éosinophile de l'épithélium thyroïdien paraît provoqué par un trouble de l'irrigation sanguine, une ischémie qui peut êre en relation avec des lésions de cet ordre.

b) *Infiltration lymphoïde :*

C'est une réaction *constante* mais plus ou moins accentuée et Bimes estime qu'elle est conditionnée par *les altérations épithéliales et plus particulièrement par la dégénérescence granulo-graisseuse des épithéliums thyroïdiens*, lésion parenchymateuse constante et dont l'importance paraît justement varier au prorata de la réaction lymphoïde qu'elle suscite.

Par contre la richesse de l'infiltrat lymphoïde en *plasmocytes* varie en raison inverse du degré de l'involution iodée : dans les formes peu involuées les plasmocytes sont nombreux dans les travées conjonctives de la glande très parenchymateuse. Au contraire dans les formes totalement involuées, on ne trouve plus de plasmocytes.

Signalons enfin, que, pour Bimes, la classique réaction histiocytaire, associée à l'apparition de cellules géantes, d'origine conjonctive, est une éventualité tout à fait exceptionnelle, contrairement à l'opinion classique qui semble reposer sur une interprétation erronée des images histologiques.

c) *Iodo-Lésions :*

L'involution iodée en provoquant la sécrétion d'une abondante colloïde intravésiculaire, souligne et amplifie probable-

ment certaines altérations du parenchyme de la thyroïde basedowienne. Le brusque déplissement vésiculaire consécutif à cette accumulation colloïdale crée en outre des lésions d'ordre purement mécanique.

Bimes en décrit trois principales :

— la desquamation épithéliale ;

— l'irruption colloïdale dans le conjonctif ;

— les hémorragies intra-vésiculaires.

a) *Desquamation épithéliale :*

La desquamation épithéliale s'observe constamment au cours de l'involution iodée et se trouve en rapport évident avec la brusque distension vésiculaire que détermine la reprise de l'activité sécrétoire de l'épithélium thyroïdien. *La desquamation épithéliale est d'autant plus marquée que les altérations du parenchyme sont plus graves* (Fig. 2 A et B).

Il est à peu près certain que cette desquamation amplifie les processus de dégénérescence spongioïde.

b) *Irruption colloïdale dans le conjonctif :*

La desquamation épithéliale crée des brèches au niveau desquelles la colloïde vient au contact du conjonctif. L'accroissement de la sécrétion colloïdale détermine des fusées de substance colloïde qui vient imprégner la substance fondamentale conjonctive. Des fibrilles précollagènes se différencient dans le substra d'origine mixte et cette *collogénéïsation* est à l'origine d'une deuxième modalité de sclérose sans topographie péri-vasculaire.

c) *Hémorragies intra-vésiculaires :*

La brusque distension vésiculaire et les phénomènes de desquamation provoquent des brèches dans la paroi des vais-

seaux du lobule thyroïdien et de petites *hémorragies* se produisent dans la cavité vésiculaire. Les hématies s'altèrent assez rapidement et du pigment hématique se forme. Ce pigment sera phagocyté par *d'authentiques histiocytes* qui se forment probablement à partir des lymphocytes présents dans le voisinage ou parvenus déjà dans la cavité vésiculaire. *Ces phénomènes de macrophagie* vont également se manifester vis-à-vis des corps gras, libérés par la fonte des cellules épithéliales desquamées. Ici même, un curieux phénomène de *convergence morphologique d'éléments génétiquement distincts* mérite d'être noté : les histiocytes en se chargeant de corps gras, prennent un aspect spongieux très comparable à celui que présentent les cellules épithéliales en dégénérescence. Cependant la distinction entre ces deux catégories d'éléments est possible et montre leur origine différente : alors que la cellule spongieuse d'origine épithéliale possède un noyau pycnotique et un cytoplasme exclusivement chargé d'enclaves grasses (Fig. 7 D. I.) la cellule spongieuse d'origine conjonctive est un macrophage possédant un noyau bien structuré et un cytoplasme ou s'accumulent non seulement les corps gras, mais encore des débris divers (vestiges nucléaires, petites gouttelettes colloïdales, pigment hématique) (fig. 7 D2). La cellule épithéliale thyroïdienne est peut-être capable de renfermer une gouttelette colloïdale (dégénérescence colloïde observée dans l'épithélium thyroïdien normal) mais il ne semble pas qu'elle soit capable de fixer dans le même temps du pigment en manifestant une quelconque activité phagocytaire.

Effectivement dans les volumineuses vésicules où le sang a fait irruption, il n'est pas rare d'observer côte à côte une cellule spongioïde d'origine épithéliale et une cellule spongioïde d'origine conjonctive, image d'un processus réactionnel.

CHAPITRE II

# Essai de confrontation histo-clinique

Ayant envisagé l'étude histologique de l'involution iodothérapique au cours de la maladie de Basedow, dans le premier chapitre de ce travail, nous nous proposons à présent de confronter les résultats de ces examens avec les données cliniques des 18 observations que nous rapportons ci-dessous. Nous poserons tout d'abord la question de savoir s'il existe une corrélation entre l'involution iodée et la rémission des signes cliniques et nous rechercherons quels sont les facteurs qui peuvent influencer le dergé de cette involution. Nous envisagerons ensuite les conséquences pronostiques, thérapeutiques, et physiopathologiques que nous pensons pouvoir tirer de cette confrontation.

## I. - EXISTE-T-IL UNE CORRELATION ENTRE LES IMAGES HISTOLOGIQUES D'INVOLUTION IODEE ET LA REMISSION DES SIGNES CLINIQUES ?

Tous les auteurs sont d'accord pour signaler l'action clinique remarquable de l'iodothérapie préopératoire. La « rémission iodique » est particulièrement nette en ce qui concerne les signes d'hyperthyroïdie : l'état général se relève rapidement, les troubles nerveux s'améliorent, le pouls se ralentit,

en même temps que les signes digestifs s'amendent et que le poids se relève. Par contre, les signes cliniques relevant de l'hyperexcitation du sympathique sont très peu influencés, en particulier l'exophtalmie. Il en a été ainsi dans nos observations mais nous n'avons pas pu vérifier, comme d'autres, l'abaissement du métabolisme basal à la suite de la cure iodée et ceci pour des raisons d'ordre matériel. Enfin PEYCELON insiste sur le fait que cette amélioration est rapide, survenant dans l'espace de 15 jours à 3 semaines, qu'elle n'est jamais complète et enfin qu'elle n'est pas identique chez tous les sujets.

Cette irrégularité dans l'action de l'iodothérapie se retrouve chez nos malades et de l'examen détaillé de nos observations, nous pouvons déduire que la rémission des signes cliniques est particulièrement nette dans les formes légères et de gravité moyenne de la maladie et qu'elle est inconstante dans les formes graves. Il nous paraît intéressant de confronter le degré de la rémission clinique avec le degré de l'involution du goître. D'autres ont essayé avant nous cette confrontation et les opinions de différents auteurs sont assez dissemblables. PETIT-DUTAILLIS, à propos de 37 cas examinés par Yvan BERTRAND et d'après les constatations antérieures de CATELL, de DAUTREBANDE, signale des aspects histologiques normaux chez des malades dont les signes avaient peu cédé au traitement et, au contraire, des cas ou les lésions étaient accusées et étendues chez des Basedowiens présentant des signes d'intoxication très modérée. Il nous semble, en ce qui nous concerne, que sans aller jusqu'à dire avec GUINET qu'il est « impossible « d'établir une relation constante et obligatoire entre l'histolo- « gie et la clinique » il semb'e y avoir dans la majorité des cas, une certaine corrélation.

Il est certain que l'évaluation du degré de la rémission clinique présente une certaine difficulté et que le facteur personnel joue un grand rôle dans cette évaluation. Il s'agit beaucoup plus ici d'impression que d'évaluation précise et le seul critère biologique serait représenté par la mesure du métabolisme basal avant et après la cure. Mais pour des raisons d'ordre économique, cette mesure du métabolisme avant l'intervention n'a pas été possible. Le facteur personnel entre éga-

lement en ligne de compte lorsqu'il s'agit d'évaluer le degré de l'involution histologique. Mais qu'il s'agisse de l'observation clinique ou de l'examen des coupes, les évaluations ont toujours été faites par le même observateur sur un nombre suffisant de cas, pour qu'on puisse les considérer comme satisfaisantes. Précisons également que l'examen histologique a été pratiqué dans l'ignorance totale du contexte clinique, ce qui ajoute encore à la valeur de l'examen histologique.

L'étude détaillée de nos observations nous permet d'avancer les faits suixants. *Dans nos trois formes légères,* parallèlement à l'amélioration clinique très nette, l'involution histologique est complète, massive. Le cas de la malade de l'observation XVI est particulièrement net : Dans un de ces cas extrêmes ou l'aspect est celui d'un goître colloïde diffus, l'amélioration clinique avait été particulièrement spectaculaire.

*En ce qui concerne nos cas de gravité moyenne,* la corrélation histo-clinique est également complète. Dans trois cas (Obs. XII, XIV et XV) la rémission clinique a été très nette et parallèlement l'aspect histologique de la glande a été celui d'une glande involuée.

Le cas de la malade n° XV est particulièrement caractéristique. A une rémission clinique spectaculaire correspondait une régression si complète que l'examen histologique ne permettait pas de retrouver de critères d'hyperthyroïdie.

Pour le cas du malade de l'observation n° XII, où l'amélioration clinique a été d'intensité moyenne, l'examen de la pièce a révélé une involution incomplète et parcellaire.

Nous pouvons donc conclure que pour nos observations de formes légères et moyennes, l'aspect histologique correspond parfaitement à l'action clinique de l'iodothérapie.

*En ce qui concerne les formes graves,* le parallélisme existe également entre l'action du médicament et le degré de l'involution histologique. En détaillant nos observations, nous trouvons en effet :

*Un cas* (Obs. X) très nettement amélioré où l'aspect histoloque était celui d'une involution très accusée.

*Cinq cas* (Obs. IV, VI, VII, VIII, IX où la rémission clinique

a été importante et où l'aspect était celui d'une involution certaine mais modérée et parcellaire. Dans tous ces cas, les critères de snesibilité à l'iode sont très nets et il semble que ce soient les lésions indélébiles qui aient limité la distension vésiculaire.

*Trois cas* (Obs. III, V et XI) où à une amélioration clinique moyenne correspondait une involution histologique peu intense et très parcellaire.

*Deux cas* (Obs. I et II) où l'effet clinique de l'iodothérapie a été pratiquement nul et où l'examen histologique a révélé une involution très discrète.

L'étude de nos observations nous permet donc de conclure que, dans tous les cas, le degré de l'involution histologique est proportionnel à l'importance de la rémission des signes cliniques et qu'il semble donc bien y avoir corrélation entre les données de la clinique et celles de l'histologie.

## II. - QUELS SONT LES FACTEURS SUSCEPTIBLES D'INFLUENCER LE DEGRE DE L'INVOLUTION ?

Dans ce deuxième chapitre, il nous appartient de dégager à la lumière de nos observations, les divers facteurs susceptibles d'influencer le degré de l'involution iodée. Il apparaît d'emblée que ceux-ci sont de deux ordres :

— L'un d'ordre clinique : c'est-à-dire la gravité plus ou moins grande de l'affection.
— Les autres d'ordre thérapeutique, qu'il s'agisse de l'iodo-thérapie préopératoire ou des thérapeutiques antérieurement subies par le malade.

### A. - Le degré de l'involution dépend de la gravité clinique de l'affection

Il semble bien que l'involution est d'autant plus complète que l'hyperthyroïdisme est moins accusé. Ce fait signalé par Catell, Petit-Dutaillis, est facilement vérifié en étudiant nos observations. Dans les formes légères, en effet, l'involution est toujours complète, massive. Dans les formes de gravité moyenne, il est trois cas où l'involution est très nette (Obs. XII, XIV et XV) et une autre où elle est incomplète et parcellaire. Enfin dans les formes graves, il est exceptionnel que l'involution soit très accusée. Sur 11 cas, nous trouvons en effet :

*Deux cas* où l'involution ne s'est pratiquement pas manifestée (Obs. I et II).

*Trois cas* où elle est peu intense et très parcellaire (Obs. III, V et XI).

*Cinq cas* où s'est manifestée, tout en restant peu intense (Obs. IV, VI, VII, VIII, IX).

*Un cas* enfin, ou l'aspect était celui d'une involution très accusée.

Nous pouvons donc à la lumière de nos observations arfirmer que le degré d'involution est inversement proportionnel à la gravité de l'affection.

### B. - Le degré de l'involution dépend de la thérapeutique pré-opératoire

Nous comptons envisager à présent dans quelle mesure l'involution histologique obéit à la thérapeutique subie par le malade avant l'intervention chirurgicale, nous réservant d'en-

visager ultérieurement le rôle joué par les thérapeutiques prescrites antérieurement à la préparation opératoire.

Tous nos malades ont reçu avant l'intervention une cure iodée sous la forme d'une solution iodo-iodurée à 1 g. d'iode métalloïdique pour 30. Accessoirement, il a été prescrit, outre le repos strict au lit, des tonicardiaques, de l'insuline et des calmants tels que le gardénal, médications complémentaires qui ne jouent aucun rôle dans les phénomènes résolutifs de l'hyperthyroïdie. La durée de la cure et les quantités administrées ont été très variables suivant les malades : comme il est d'usage, on se basait pour fixer la posologie d'une part sur la gravité plus ou moins grande du cas envisagé. D'autre part sur la rémission des signes cliniques sous l'influence de la thérapeutique. Pour chacun de nos cas,, nous nous proposons d'envisager le degré de l'involution histologique, comparativement aux doses administrées et à la durée du traitement.

a) *Dans les formes légères,* nos trois malades ont reçu 20 gouttes de solution par 24 heures pendant une durée de 10 jours à 3 semaines. Quelle que soit la durée du traitement, l'involution a été de degré variable, mais toujours nette.

b) *Dans les formes de gravité moyenne,* la dose administrée a été de 20 gouttes par jour pour trois de nos malades mais la durée du traitement a été variable suivant les cas. L'involution a été des plus nettes dans les deux cas où le traitement a été le plus court : trois semaines. (Obs. XII), un mois (Obs. XIV). Enfin la malade de l'observations XV qui avait reçu 30 gouttes pendant 60 jours présentait une thyroïde totalement involuée. Quant au malade de l'observation XII, un traitement de 6 semaines n'a entraîné qu'une involution incomplète et parcellaire. Il nous semble, et nous reviendrons sur ce fait, que la radiothérapie, antérieurement subie par ce malade, a par la sclérose qu'elle a déterminé limité l'ampleur de l'involution.

c) *Dans les formes graves,* les données thérapeutiques ont considérablement varié suivant les malades. En détaillant les observations, nous trouvons ;

*Un cas* (obs. I) traité par 20 gouttes pendant 3 semaines, où l'involution a été pratiquement nulle.

*Cinq cas* traités par 20 gouttes pendant un mois. L'effet a été variable et nous trouvons :

*Un cas* où l'involution a été pratiquement nulle (obs. II).

*Un cas* où elle a été peu intense et très parcellaire (obs. III).

*Trois cas,* enfin où l'involution s'est manifestée mais cependant d'une façon modérée et parcellaire (Obs. VI, VII, VIII).

Dans un cas traité par 25 gouttes pendant 5 semaines (obs. IX), l'aspect était celui d'une involution certaine mais modérée et parcellaire.

Dans un cas, traité par 30 gouttes pendant 45 jours (obs. IV), l'involution était parcellaire et très modérée.

Dans un cas traité par 30 gouttes pendant 12 semaines (obs. XI), l'involution était très incomplète.

Dans un cas (obs. V), traité par 20 gouttes pendant deux mois, l'aspect a été celui d'une involution peu accusée.

Le seul cas où l'involution était très accusée était celui de l'observation IX, crorespondant à un traitement de 50 gouttes pendant 45 jours.

A l'issue de cette confrontation entre l'aspect histologique au moment de l'intervention et les données thérapeutiques, il est assez malaisé de conclure. Si, dans les formes légères, l'involution a été obtenue à la suite de traitements relativement courts, si dans les formes de gravité moyenne il en a été de même (en mettant à part le cas du malade de l'observation XIII sur lequel nous reviendrons), dans les formes graves les résultats sont assez discordants. Cependant en se basant sur l'ensemble des résultats obtenus, nous pouvons émettre l'opinion que l'involution est d'autant plus accusée dans les formes graves que l'on a utilisé des doses plus élevées et que le traitement a été poursuivi plus longtemps.

### C. - Le degré de l'involution est influencé par les thérapeutiques antérieurement administrées

Il est fréquent que les malades n'arrivent chez le chirurgien, qu'après avoir subi, sur les conseils de leur médecin traitant, des traitements plus ou moins spécifiques de l'hyperthyroïdie. Ces diverses thérapeutiques comprennent à côté de médications purement symptomatiques, l'idothérapie, la radiothérapie, les antityroïdiens de synthèse. Nous nous sommes demandé si ces thérapeutiques diverses ne jouaient pas un rôle dans le degré de l'involution et nous voudrions envisager à la lumière de nos observations quelle importance elles revêtent dans les faits que nous étudions.

Il existe un grand obstacle dans l'évaluation de l'importance de ces thérapeutiques ; en effet, dans la majorité des cas nous ignorons les quantités, les doses administrées. Autant il est possible de tenir compte de la thérapeutique préopératoire administrée en clinique sous contrôle médical, autant il est difficile de prendre en considération des thérapeutiques antérieures que le malade a plus ou moins fidèlement suivies, en raison des désagréments qu'elles présentaient. Nous allons cependant tenter d'utiliser les renseignements dont nous disposons, concernant les malades traités médicalement avant qu'il soit question d'intervention chirurgicale.

1° *Les cures iodées antérieures :*

L'iode considérée par certains comme un médicament spécifique de l'hyperthyroïdie, au même titre que « l'insuline dans le diabète » est volontiers utilisée dans le traitement « médical » de cette affection. Effectivement huit de nos malades avaient subi antérieurement une cure iodée. Pour juger de l'action de cette thérapeutique, il nous paraît utile d'entrer dans le détail des cas ainsi traités.

L'effet clinique a été le plus souvent important, mais il

s'est toujours révélé transitoire, le maximum d'amélioration ayant atteint un an environ. Mais, fait beaucoup plus important, les malades ainsi traités semblent n'avoir retiré que peu de bénéfice de la cure iodée, lorsqu'elle fut administrée dans la période pré-opératoire. En effet, sur huit cas ainsi traités, nous comptons :

Quatre formes graves :

*Un cas* où l'involution était très discrète (obs. I).

*Un cas* où elle était très modérée et très parcellaire (obs. V)

*Deux cas* où l'involution manifeste, gardait cependant un caractère parcellaire et n'avait pas atteint toute son amplitude (obs. VII et IX).

Deux formes moyennes :

*Un cas* (obs. XIII) où l'involution était incomplète et parcellaire.

*Un cas* où elle était manifeste (obs. XIV).

Deux formes légères :

*Un cas* (obs. XVI) où l'involution était très marquée.

*Un cas* (obs. XVII) où, tout en étant manifeste, elle était cependant limitée.

Il semble donc bien que dans 6 cas sur 8 les cures iodées antérieurement subies empêchent l'iodothérapie préopératoire d'effectuer son plein effet.

Cet effet nocif, nous paraît être en relation sur le plan histologique avec une *sclérose périlobulante particulièrement intense* que l'on retrouve dans tous les cas ainsi traités. On pourrait alors nous objecter que certains de ces malades ont subi concurremment à l'iodothérapie une cure radiothérapique. Nous reviendrons d'ailleurs ultérieurement sur le rôle de la radiothérapie et nous insisterons dès maintenant sur le fait

que sur quatre malades ainsi traités par radiothérapie complémentaire, à des doses certainement très insuffisantes, on ne trouve aucun critère histologique d'une action quelconque des rayons X chez trois d'entre eux. Seule la glande du malade de l'observation XIII présente à l'examen histologique des tests indubitables du traitement physique. Faisant abstraction de ce cas, admettant que la radiothérapie a joué ici le rôle d'obstacle à l'expansion vésiculaire, il n'en reste pas moins certain que les cures iodées subies antérieurement au traitement préopératoire, facilitent l'apparition d'une importante sclérose limitant l'involution. Et l'on trouve ici, sur le plan histologique la traduction de ces iodorésistances secondaires, ce qui permet de conclure avec PETIT-DUTAILLIS : « trop de malades sont enco-« re soumis à ce traitement dans un but curateur et se trou-« vent ainsi perdre le bénéfice complet de l'iode comme traite-« ment préopératoire ».

2° *La Radiothérapie :*

Nous avons signalé que quatre de nos malades avaient subi antérieurement dans un but curateur, concurremment à la thérapeutique médicale un traitement radiothérapique. Très employé il y a quelques années ce traitement est beaucoup moins utilisé de nos jours. En effet les résultats que l'on est en droit d'en obtenir sont bien inconstants et ceci est parfaitement expliqué par son mode d'action, bien étudiée par HUGUENIN et WELTI et plus récemment par GUINET. Elle agit sur le parenchyme Basedowien en déterminant de *petits foyers nécrotiques*, elle agit par destruction de la glande et son action est donc bien différente de celle de l'iode. Il n'y a pas involution mais destruction et lorsque de nouveaux accidents surviennent, ce n'est pas par une reprise évolutive au niveau de vésicules involuées, mais par une reviviscence au niveau de cellules non détruites par l'irradiation.

D'autre part, la radiothérapie provoque l'apparition d'une « *sclérose* très dense, engainant la thyroïde et s'enfonçant dans « la glande en tronc de cône » (HUGUENIN). En cas d'irradia-

tions répétées cette sclérose finit par unir la thyroïde aux organes voisins par de multiples adhérences, rendant difficile une intervention ultérieure, et c'est pourquoi Bérard avait condamén la radiothérapie préopératoire. Petit-Dutaillis, la rejette également mais surtout à cause des hémorragies qui risquent de se produire au cours de l'intervention par suite de la sclérose vasculaire.

A ces arguments de technique chirurgicale condamnant la radiothérapie, nous croyons pouvoir ajouter ce que nous savons de l'involution iodée. Il est en effet très probable que cette sclérose intense due à l'irradiation empêche toute distension vésiculaire et nous croyons pouvoir expliquer ainsi les aspects d'involution modérée et parcellaire que présentaient les thyroïdes irradiées. Quatre de nos malades ont donc subi la radiothérapie concurremment au traitement iodé. Nous n'avons pas eu de précisions sur les doses utilisées, mais nous avons tout lieu de croire que dans trois cas elles ont été peu intenses (obs. I, VII, XVI). Dans ces trois cas, rien, nous l'avons dit, ne permettait, au point de vue histologique d'affirmer une action quelconque de la radiothérapie. Seul le malade de l'observation XIII semble avoir été correctement irradié. Nous savons que l'iodothérapie préopératoire n'a donné qu'un résultat clinique moyen et que, du point de vue histologique, l'involution était modérée et parcellaire parce qu'elle avait été limitée dans son ampleur par l'importante sclérose provoquée par la radiothérapie. Nous croyons donc être en mesure d'affirmer que la radiothérapie joue un rôle important dans la limitation de l'ampleur de l'involution iodée.

3° *Les Antithyroïdiens de synthèse :*

Derniers venus dans la thérapeutique des hyperthyroïdies, après avoir suscité des espoirs que l'expérimentation clinique n'a pas confirmés, les sulfo-dérivés n'ont pas réussi à supplanter la thyroïdectomie. Il serait intéressant de connaître les modifications qu'ils apportent dans la morphologie du corps

thyroïde. Deux de nos malades (obs. IX et XIII) ont été ainsi traités par « l'abadol » mais dans ces deux cas la thérapeutique a du être rapidement abandonnée par suite des accidents d'intolérance qu'elle provoquait. Il est donc normal que nous ne trouvions pas de critères histologiques de cette thérapeutique mais nous pouvons nous référer à Welti qui a récemment publié ses conclusions portant sur 225 cas opérés après traitement à l'abadol. Les pièces opératoires examinées par Huguenin, Feyel et Duperrat, ont montré que l'involution est en général peu étendue et que les modifications sont loin d'avoir la netteté de celles observées après traitement iodé. Pour ces auteurs les antithyroïdiens semblent agir par nécrobiose déterminant une « thyroïdectomie chimique » mais dont l'action est bien inconstante suivant les cas considérés.

Cette opinion n'est cependant pas partagée par un certain nombre d'auteurs auxquels l'administration expérimentale de ces produits a montré qu'après une phase de congestion, d'oedème hémorragique et de desquamation des cellules de revêtement, on assiste à une restauration rapide des épithéliums vésiculaires. Les cellules épithéliales prennent un type cylindrique et parfois même se stratifient sur plusieurs couches, poussant des prolongements à l'intérieur des vésicules alors que la colloïde se raréfie, se vacuolise et tend vers la disparition totale. Cet aspect paradoxal correspond à la formule histologique considérée en général comme caractéristique d'une augmentation du débit sécrétoire endocrine. Les sulfodérivés agiraient en diminuant le pouvoir de concentration de la thyroïde à l'égard de l'iode et d'autre part en bloquant la chaîne de réactions qui aboutit à la synthèse de l'hormone thyroïdienne. L'inhibition de la synthèse thyroxinique, irait solliciter, selon les vues de Griesbach, un effet compensateur de l'antéhypophyse et une stimulation de sa sécrétion thyréotrope : c'est à l'action de la thyréostimuline que seraient dus l'hyperplasie de la glande et les images à type de suractivtié fonctionnelle, déconcertantes au premier abord. Le travail de la glande serait accru, mais ce travail s'exercerait « à vide » et demeurerait improductif. La thyroïde réagit donc très différemment à l'administration de l'iode et à celle des sulfodé-

rivés : l'excrétion thyroxinique est entravée sous l'influence de l'iode par hyperstokage, par épuisement sous celle des sulfodérivés.

Quel que soit le rôle des antithyroïdiens de synthèse, il n'en reste pas moins que les examens histologiques de nos cas, ne nous permettent de conclure ni sur leur mode d'action, ni sur leur action possible sur l'involution iodothérapique.

Au terme de ce chapitre nous pouvons donc affirmer que l'ampleur de l'involution iodée est proportionnelle d'une part à la plus ou moins grande gravité clinique du cas envisagé, et d'autre part à la thérapeutique utilisée. La posologie et la durée de la cure iodée jouent un rôle important; quant aux thérapeutiques médicales subies antérieurement, en particulier les cures iodées et la radiothérapie, elles semblent limiter dans une proportion non négligeable l'action de la cure iodée préopératoire.

Ayant ainsi confronté certaines données cliniques avec les caractères histologiques, il nous reste à envisager les renseignements que peut nous fournir l'étude des coupes pour juger du pronostic opératoire, du moment favorable à l'intervention et de l'action de l'iodothérapie.

## III. - CRITERES HISTOLOGIQUES DE GRAVITE ET BASE D'UN PRONOSTIC POSTOPERATOIRE

Si sur le plan théorique, les faits que nous venons de relater présentent un intérêt, et nous verrons ultérieurement dans quelle mesure ils peuvent nous éclairer sur la physiologie pathologique de la glande thyroïde, leur intérêt est-il uniquement spéculatif ? Il nous semble que non : et nous voudrions envisager dans quelle mesure les éléments tirés de l'examen histologique permettent d'établir un pronostic postopératoire. Dans ce but, nous allons de nouveau confronter les résul-

tats de l'examen histologique avec les données de la clinique. Les critères qui nous semblent susceptibles de nous éclairer sur la gravité de l'affection peuvent être classés suivant le plan que nous avons suivi dans l'étude histologique de l'involution iodée, et nous envisagerons donc successivement : le degré de l'involution proprement dite, l'ampleur des lésions irréversibles et enfin l'existence d'iodolésions.

### A. - Critères de gravité

1° *Le degré de l'involution iodée proprement dite :*

Nous avons déjà vu plus haut, que le degré de l'involution dépend de la gravité de la forme clinique et que, dans la majorité des cas, les images histologiques reflètent fidèlement l'amélioration clinique observée dans l'état du malade. Nous n'insisterons pas plus longtemps sur ces faits que nous avons déjà développés et nous considérerons que le degré de l'involution proprement dite représente le premier élément d'un pronostic post-opératoire.

Parmi les images d'involution dont nous avons parlé, la constatation d'adénomes d'involution ne semble pas correspondre à une forme bénigne de l'affection, fait déjà signalé par Guinet. Dans nos observations, nous trouvons en effet, la présence d'adénomes dans :

Cinq cas de formes graves (Obs. II, IV, VII, VIII, IX).

Deux cas de formes moyennes (Obs. XII, XIV).

Un cas de forme légère (Obs. XVII).

Cette image indique en effet, que la vascularisation n'est respectée qu'au niveau de certains territoires plus ou moins restreints suivant l'intensité de la sclérose périvasculaire.

2° *L'extériorisation des lésions irréversibles :*

Nous avons vu que ces lésions spécifiquement basedowiennes irréversibles, iodorésistantes, sont visualisées et amplifiées par l'accumulation colloïdale déterminée par la cure iodée. Leur observation nous semble présenter un intérêt pronostique certain : leur nature, leur importance sont en rapport avec la gravité de l'atteinte thyroïdienne et elles constituent le deuxième élément du pronostic post-opératoire.

*Parmi les lésions épithéliales*, les lésions dégénératives et en particulier les *anomales nucléaires* semblent être l'apanage des formes graves. En effet nous retrouvons ces lésions dans :

Sept observations de formes graves (Obs. I, II, IV, VII, IX, X, XI), soit 63 % des cas, et en particulier dans les cas IV et IX, XI suivis de crises thyrotoxiques, mortelle dans le cas IV.

Une observation de forme de gravité moyenne, soit 33 %.

Aucune observation de forme légère.

*La dégénérescence éosinophile* paraît correspondre également à une forme grave d'hyperthyroïdie : Guinet lui reconnaît une valeur péjorative, car elle indique que « l'hyperplasie « basedowienne a gardé ses modes particulières de dégénéres- « cence, qu'elle n'est pas encore totalement réduite et qu'elle « est donc susceptible de poussées évolutives ». Il retrouve ces épithéliums non seulement dans les cas où les suites opératoires sont troublées, mais encore dans les cas où l'élévation du métabolisme est importante et dont l'évolution dure depuis un an ou deux ans. Effectivement nous avons retrouvé les cellules éosinophiles dans trois cas graves (Obs. IV, V, VII) ou l'élévation du métabolisme était respectivement de 73, 70, 53. Dans le cas IV, où les cellules éosinophiles étaient particulièrement nombreuses, la mort est survenue dans une crise thyrotoxique. Elles manquaient dans le cas XI, forme très grave

mais de début récent ; elles sont donc bien l'indication d'une forme évoluant depuis un certain temps.

L'intérêt *pronostique des lésions conjonctivo-vasculaires* est plus difficile à évaluer, car la sclérose périvasculaire aussi bien que l'infiltration lymphoïde sont constantes. Il nous semble que la formation de follicules au sein de cette infiltration lymphoïde se rencontre plus volontiers dans les formes graves. En effet nous retrouvons ces aspects dans :

Sept cas de formes graves (Obs. I, II, III, IV, VI, VII, IX).

Un cas de forme moyenne (Obs. XII).

Aucun cas de forme légère.

3° *Les iodolésions :*

Quant à ces lésions mécaniques dues au brusque déplissement vésiculaire consécutif à l'accumutation colloïdale, elles n'ont aucune valeur pronostique par elles-mêmes. Nous les retrouvons en effet, dans toutes nos observations, quelle que soit la gravité du cas envisagé. Il faut signaler cependant que l'ampleur de certaines semble bien proportionnelle à la gravité de l'atteinte thyroïdienne.

### B. - Bases d'un pronostic immédiat

La confrontation des images histologiques et des faits cliniques, nous autorise donc à considérer certains éléments comme des facteurs de gravité. Ce sont :

— D'une part le peu d'intensité de l'involution iodée proprement dite, l'état de l'épithélium mesurant le processus toxique au moment de l'intervention.

— D'autre part, l'existence de lésions irréversibles en par-

ticulier : les anomalies nucléaires et surtout la dégénérescence éosinophile qui montre que l'hyperplasie n'est pas totalement réduite.

— Quant aux iodoésions, elles sont sans valeur propre.

Quatre de nos malades ont présenté des accidents post-opératoires. En mettant à part le cas de la malade n° VIII, décédée d'infractus pulmonaire, trois malades ont présenté une crise thyrotoxique post-opératoire (obs. IV, IX, XI) dont l'une fut mortelle. Dans ces deux cas, on retrouve les critéres de gravité que nous signalons et ceci confirme la valeur que présentent ces éléments de pronostic.

Il est donc possible à l'histologiste, qui examine la pièce prélevée par le chirurgien, de renseigner clui-ci sur l'évolution possible des suites opératoires. Il en a été ainsi dans le cas de la malade n° IV, où les réserves faites par l'histologiste quant à l'évolution devaient être rapidement confirmées par les faits.

### C. - Bases d'un pronostic lointain

L'enquête que nous avons entreprise auprès des 14 malades survivants a montré que dans tous les cas, leur état était satisfaisant. Trois malades (obs. I, X, XII) présentaient quelques troubles thyréoprives, troubles qui relèvent strictement de technique chirurgicale. Dans aucun cas nous n'avons constaté de récidives. Il est vrai que la période postopératoire s'étage seulement de 15 mois dans le cas le plus ancien à 2 mois dans le plus récent. Quant aux signes d'hypothyroïdie, nous n'en avons retrouvé, légers d'ailleurs, que chez la malade de l'observation n° IX.

Smith et Clute estiment que depuis l'apparition dans la thérapeutique de l'hyperthyroïdie, des exérèses larges et de la cure iodée préopératoire la fréquence du myxoedème postopératoire a augmenté. 19 % de leurs malades présenteraient un métabolisme basal dimniué de 10 % avant la fin de l'année

ayant suivi l'intervention. Sur le plan histologique, il n'y aurait pas corrélation avec le degré de l'involution ou avec les formations lymphoïdes comme le pensaient certains : mais l'existence des cellules éosinophiles leur paraît favoriser l'apparition du myxoedème postopératoire. GUINET, ayant repris cette étude, sur six cas d'hyperthyroïdie post-opératoire, n'a pas relevé la fréquence de ces lésions et seules les altérations vasculaires lui ont paru constantes, lésions que nous retrouvons dans le cas de notre malade n° IX.

Il ne semble donc pas qu'il y ait de critères histologiques bien précis pour permettre de juger sur pièces du pronostic éloigné du cas opéré.

## IV. - CRITERES HISTOLOGIQUES DE SENSIBILITE A L'IODE ET FIXATION DU MOMENT DE L'INTERVENTION

Nous avons déjà signalé que l'involution iodée est passagère et qu'entre le moment où l'iode suspend l'excrétion hormonale et provoque l'accumulation intravésiculaire de colloïde et celui ou réapparaissent les critères d'hyperthyroïdie, il paraît exister une phase intermédiaire de relative stabilité. A ce moment, l'iodothérapie a donné tout ce qu'elle peut donner et l'on n'a plus rien à attendre de la poursuite du traitement. Ce stade peut être considéré comme le moment optimum pour l'acte opératoire. Préciser les critères de sensibilité à l'iode, rechercher dans quels cas ils ont été rencontrés et en tirer les indications concernant la thérapeutique préopératoire et la fixation du moment de l'intervention, tel est le but de ce chapitre.

A. - Critères histologiques de sensibilité a l'iode

Ils nous smblent être de deux ordres et nous allons les envisager successivement.

1° *Le premier de ces critères et le plus intéressant est évidemment représenté par l'aspect de l'involution iodée proprement dite :* Dans le premier chapitre de ce travail, nous avons déjà indiqué l'aspect que présentait cette phase de stabilité, dans laquelle l'iodothérapie a donné son plein effet. Dans de tels cas l'aspect des vésicules involuées est le suivant : elles renferment une sphère colloïdale condensée, à contours nets, la vacuolisation périphérique a disparu, l'épithélium est cubique bas, sans activité excrétoire, ni secrétoire.

2° *En second lieu, la sensibilité de la glande à l'iode se manifeste par l'extériorisation de la dégénérescence grasse.* Nous avons déjà signalé que la cure iodée extériorise et probablement amplifie certaines lésions spécifiquement basedowiennes, irréversibles, iodo-résistantes. Nous avons signalé le caractère péjoratif de certaines d'entres elles, en particulier de la dégénérescence éosinophile. La dégénérescence granulo-graisseuse, sans valeur pronostique, semble donner une indication précise sur la sensibilité de la glande à la cure iodée. Elle est manifestemnet extériorisée et amplifiée par l'iodothérapie et ceci tient à ce que le déplissement vésiculaire provoque une abondante desquamation épithéliale : or les stades avancés de la dégénérescence spongieuse ne s'observent que dans des éléments desquamés. Nous pouvons donc considérer que l'existence d'une ample dégénérescence granulo-graisseuse constitue un critère de sensibilité à l'iode.

Stabilisation de l'involution iodée, ampleur de la dégénérescence grasse, tels nous semblent donc être les critères de la sensibilité de la glande à la cure iodée, indiquant que celle-ci se trouvait au moment de l'intervention dans une phase de stabilité.

L'analyse de nos observations montre que cet état d'involution stabilisée se retrouvait dans huit cas, se répartissant comme suit :

Formes graves : 3 cas (obs. V, VIII, X).

Formes moyennes : 3 cas (obs. XII, XIV et XV).

Formes légères : 3 cas (obs. XVI, XVII et XVIII).

Ainsi, neuf de nos malades, soit la moitié des cas, se trouvaient donc être le jour de l'intervention au moment où l'iodothérapie avait exercé son plein effet, et se présentaient donc dans les conditions les meilleures pour subir la thyroïdectomie. Il nous paraît utile de rappeler les doses utilisées pour chacun de ces cas ainsi que la durée du traitement, afin de voir s'il est possible, tenant compte de ces éléments, de fixer le moment de l'intervention en fonction de la gravité du cas considéré.

1° *En ce qui concerne les formes de gravité légère,* tous les malades ont reçu XX gouttes de solution au 1/30 pendant une période de 10 jours à trois semaines. Dans tous ces cas, l'involution était stabilisée. Nous pouvons donc considérer que, dans ces formes, il est logique d'opérer après un traitement d'une durée de 15 jours, à de telles doses.

2° *Pour les formes de gravité moyenne,* nous avons noté que l'involution était stabilisée pour des malades ayant reçu XX gouttes de solution, l'un pendant trois semaines, l'autre pendant un mois. Le malade de l'observation XIII avait été traité pendant six semaines et nous savons que sa glande thyroïde n'était que partiellement et incomplètement involuée. Nous nous sommes déjà expliqués sur ce cas et nous avons incriminé les thérapeutiques antérieurement administrées. Quant à la malade de l'observation XV qui avait reçu XXX gouttes pendant 80 jours, sa glande se trouvait être au moment de l'intervention dans un état d'involution complète. On pourrait se demander cependant si le résultat n'aurait pas été le même si l'intervention avait été pratiquée après un mois de traitement environ, la malade étant alors très améliorée cliniquement et l'opération n'ayant été remise que pour des raisons d'ordre matériel. Nous pouvons donc considérer que, dans ces

formes, le moment opératoire a été judicieusement choisi, après un traitement d'environ 1 mois.

3° *En ce qui concerne les formes graves,* un fait apparaît d'emblée : l'involution était stabilisée chez les malades qui avaient subi les traitements les plus intenses. En effet, la malade n° V avait reçu XX gouttes pendant 2 mois. Dans notre statistique, c'est une de celles qui a été traitée le plus longtemps. La malade n. X avait reçu L gouttes pendant 45 jours : c'est celle qui a reçu les doses les plus fortes. Quant à la malade n° VIII elle avait reçu XX gouttes pendant un mois, posologie qui a été la plus couramment utilisée dans nos formes graves. Ici, cette posologie a été suffisante : malgré le choix d'un moment opératoire à priori optimum, la malade est décédée. Mais nous avons vu que ce décès est dû à un infarctus pulmonaire et non à la crise toxique qui est habituellement responsable de la mort des thyroïdectomisés.

De l'analyse de nos observations, nous pouvons donc conclure que :

— Dans les formes légères, un traitement de XX gouttes pendant 15 jours a suffi à entraîner une involution stable.

— Dans les formes de gravité moyenne, ce même traitement a dû être poursuivi pendant 3 à 4 semaines.

— Enfin dans les formes graves, seuls les cas traités longtemps et par des doses importantes se présentaient dans les conditions les meilleures au moment de l'intervention.

### B. - Conclusions thérapeutique et fixation du moment de l'intervention

Cette confrontation des données histologiques et des faits cliniques nous autorise donc à conclure de la manière suivante, envisageant deux cas suivant que l'iodothérapie a ou n'a pas d'action sur les signes cliniques.

1° *L'iodothérapie est efficace :*

Cette efficacité se traduit sur le plan clinique par l'amélioration des signes d'hyperthyroïdie (nous avons signalé que les signes dus à l'hyperexcitation du sympathique, en particulier l'exophtalmie, sont très peu influencés) : le pouls est endessous de 100, le poids progresse rapidement, les signes digestifs et nerveux s'amendent. En général, cette amélioration survient rapidement en 15 jours à 3 semaines.

— Ce délai semble largement suffisant pour pouvoir opérer, dans les conditions les meilleures, les formes légères.

— Dans les formes de gravité moyenne, le traitement doit être prolongé pendant 1 ou 2 semaines de plus.

— Quant aux formes graves, il semble qu'il soit nécessaire de les traiter plus longtemps et de prescrire des doses plus élevées. Il semble, à condition que des phénomènes d'intolérance ne se manifestent pas, que des doses de XXX à L gouttes doivent être utilisées. Il y aurait intérêt alors à commencer le traitement par la posologie usuelle puis d'élever progressivement la dose journalière jusqu'à atteindre les doses indiquées.

2° *L'iodothérapie est inefficace :*

Les cas d'iodorésistances, sont assez fréquemment rencontrés où l'amélioration reste toute relative après 15 jours ou 3 semaines. Il semble que, dans ces cas, il soit inutile de persévérer dans la thérapeutique et que l'intervention soit indiquée sans plus attendre.

## V. - CONSEQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE CES NOTIONS

A la fin de ce travail, il nous reste à envisager quel est le mode d'action assez mystérieux de l'iodothérapie et dans quelle mesure les aspects histologiques que nous avons étudiés peuvent nous aider à expliquer la physiopathologie de l'hyperthyroïdie.

### A. - Mode d'action de l'iodothérapie

Pour pouvoir aborder l'étude du mode d'action de l'iode, il est indispensable d'envisager tout d'abord la manière dont il faut concevoir les syndromes hyperthyroïdiens. On sait, en effet, que certains auteurs et plus particulièrement Plummer avaient tenté d'opposer deux affections très différentes, en l'espèce : le goître exophtalmique et l'adénome toxique. L'adénome toxique s'identifierait au goître basedowfié de P. Marie ou basedowifiant de Poncet et correspondrait aux syndromes d'hyperthyroïdisme survenant le plus souvent après la quarantaine, chez un malade porteur d'un goître depuis des années. Dans ces cas, l'exophtalmie et les troubles neuro-végétatifs seraient presque toujours absents. S'opposant à ce syndrome d'hyperthyroïdie secondaire, le goître exophtalmique ou malade de Basedow typique, constituerait l'hyperthyroïdie primitive avec signes oculaires et troubles neuro-végétatifs constants. Expérimentalement, on reproduirait les signes de l'adénome toxique par l'ingestion d'extraits thyroïdiens mais jamais les signes oculaires. L'adénome toxique relèverait donc d'une hyperthyroïdie, le goître exophtalmique d'une dysthyroïdie.

L'action de la médication iodée constituerait, pour Plummer, Gutrie, le meilleur argument pour la défense de cette théorie. Pour ces auteurs, en effet, la médication iodée n'entraînerait aucune amélioration et aggraverait même les signes

de l'affection dans le cas d'adénome toxique. Cette notion de l'aggravation dans le cas de dysthyroïdie, permet à PLUMMER d'envisager le mode d'action de l'iode de la manière suivante : le rôle physiologique normal de la glande thyroïde serait de maintenir la teneur en iode de l'organisme. Dans les conditions pathologiques, sous l'influence d'une fuite iodée dont la nature est inconnue, la glande s'épuise et réagit par hypertrophie et hyperplasie et donne alors une sécrétion viciée, probablement une thyroxine incomplètement iodée. La médication iodée maintient le niveau nécessaire, soulage le travail de la glande et lui permet de revenir à un type normal. L'iode très efficace dans la maladie de Basedow primitive, ou elle permet donc l'accumulation de colloïde dans les vésicules qui laissent fuir leur contenu, l'est donc beaucoup moins dans l'adénome toxique qui contiendrait en général de la colloïde en abondance.

A cette théorie dualiste, L. BÉRARD et PEYCELON, Marcel LABBE en France, RIENHOFF, ZIMMERMANN en Amérique, opposent une conception uniciste des syndromes hyperthyroïdiens. Ils ont montré du point de vue clinique, que, ni la notion d'âge, ni la rapidité d'éclosion des signes d'intoxication, ni l'importance variable des signes neuro-végétatifs ne constituaient des caractères différentiels. Ce que nous avons pu remarquer confirme cette manière de voir. Sur 18 de nos observations, 6 rentrent dans le cadre du goître secondairement basedowifié. En mettant à part les trois formes légères, qui, toutes, entraient dans ce cadre, la forme moyenne (Obs. XV) et les deux formes graves (Obs. II et IV) ne se distinguaient nullement des hyperthyroïdies primitives par les signes cliniques.

Au point de vue histologique, RIENHOFF et après lui M. P. WEILL et ISELIN ont montré que rien ne distingue ces deux formes où l'on retrouve les mêmes témoins de l'hyperactivité thyroïdienne. Dans les deux cas, il s'agit de la même affection et RIENHOFF en trouve la preuve dans l'existence des adénomes d'involution. Nous avons signalé la fréquence après iodothérapie de ces adénomes suffisamment volumineux parfois, pour faire saillie à la surface de la glande. Ces nodules ne se différencient en rien de l'aspect classique de l'adénome toxique

et leur existence prouve suffisamment que l'adénome toxique n'est qu'un état du goître exophtalmique.

Sur le plan thérapeutique, contrairement à l'opinion de Plummer il est bien prouvé que l'hyperthyroïdisme secondaire réagit le plus souvent à l'iode tout autant que la maladie de Basedow (Rienhoff-Zimmermann). Notre statistique tend à le prouver puisque sur six cas, rentrant dans le cadre de l'hyperthyroïdisme secondaire nous trouvons :

Un cas où la régression était complète (Obs. XV).

Trois cas ayant présenté une involution très nette (Obs. XVI, XVII et XVIII).

Un cas où l'involution était parcellaire et modérée (Obs. IV).

Un autre où elle était très discrète (Obs. II).

Tous ces faits permettent donc de rejeter et la thèse de Plummer et sa conception du mode d'action de l'iodothérapie. Refusant ainsi à l'iode une action spécifique sur la sécrétion glandulaire, ne faudrait-il pas alors lui attribuer une action sur la production des substances toxiques ? Ainsi de Courcy, Mosser, considérant que le fait essentiel est l'abondante sécrétion colloïdale qu'entraîne l'iode aboutissant à la distension maxima des vésicules. Il en résulte, selon eux, une compression mécanique des cellules de l'acinus qui peut inhiber temporairement la fonction sécrétoire habituelle des cellules ou bloquer l'excrétion du produit élaboré, et c'est à cette réduction du pouvoir sécréteur, par compression directe qu'ils rapportent la rémission iodique. Puis graduellement, les cellules s'adaptent à ces conditions nouvelles et retrouvent leur pouvoir sécréteur ; dès lors l'iode cesse d'agir, ce qui expliquerait les iodorésistances, malgré la continuation du traitement.

Quoiqu'il en soit, il semble que le mode d'action de l'iode reste bien obscur et l'on peut alors conclure avec Peycelon que « l'iode dans l'hyperthyroïdisme provoque des modifica-« tions de structure tendant au retour à l'état normal et sem-« ble agir comme un régulateur temporaire de la sécrétion.

« Mais quant à donner une explication nette de son action, « on ne peut qu'accepter la conclusion de Braitner au Congrès « du goître de 1928 : le fait que l'iode ait une influence favo- « rable dans le Basedow est un mystère ».

### B. - L'étude de l'involution iodée est susceptible d'éclairer la pathogénie des hyperthyroidies

Si l'étude détaillée des thyroïdes involuées ne nous renseigne guère sur le mécanisme intime du métabolisme de la cellule thyroïdienne et nous permet uniquement d'en constater les effets, il nous semble qu'elle peut éclairer d'un jour nouveau la physiopathologie des hyperthyroïdies. En effet, Bimes, en étudiant les coupes des thyroïdes de nos malades a été frappé par l'importance des lésions vasculaires et se demande s'il ne faudrait pas reconnaître à ces lésions un rôle primordial dans le syndrome basedowien.

Le rôle de ces lésions vasculaires est prouvé indirectement par le caractère parcellaire de l'involution. Nous avons déjà signalé que ce caractère parcellaire est extériorisé par la formation d'adénomes d'involution disséminés dans une glande, ou souvent l'involution iodée est à peine esquissée. Nous avons montré combien l'apparition d'adénomes au cours de l'involution iodée prouve la constitution lobulaire de la thyroïde dans la mesure ou la stricte localisation des phénomènes régressifs à un petit groupe de vésicules implique une certaine autonomie fonctionnelle à ce groupe. Et cette autonomie ne saurait être conférée que par un *dispositif circulatoire particulier*, qui, dans le cas présent a conservé son intégrité. Le fait que l'action résolutive de l'iode n'affecte que certains lobules, ceux-là justement dont l'appareil vasculaire paraît avoir conservé une relative intégrité, prouve donc le rôle des lésions vasculaires dans le syndrome basedowien.

Une autre lésion nous semble démontrer l'importance des lésions vasculaires : il s'agit de la *dégénérescence eosinophile*, apanage, nous le savons, des formes graves. Nous avons déjà

expliqué comment, se référant aux travaux de Collin sur la colloïde hypophysaire, Bimes pense pouvoir incriminer dans la génèse de ces images un trouble circulatoire et plus précisément un phénomène d'ischémie, cette ischémie étant en relation avec une lésion vasculaire.

En effet, à ces témoignages indirects d'un trouble circulatoire, s'associent souvent des images les mettant nettement en évidence. Nous avons déjà signalé en effet, qu'à la sclérose périvasculaire, lésion constante, s'associent parfois des lésions des autres tuniques artérielles ou artériolaires.

Ces lésions vasculaires, représentant des altérations indélébiles, paraissent jouer un rôle capital dans le développement des lésions caractéristiques de la maladie de Basedow et semblent susceptibles d'éclairer la pathogénie des hyperthyroïdies.

Si par exemple, on veut bien considérer que la lésion véritablement primordiale est une *péri-artériolité fibreuse* sans caractère spécifique, on devine le lien anatomique qui, dans la maladie de Basedow, relie le syndrome d'hyperthyroïdie au syndrome sympathique : ce lien est très probablement représenté par les filets sympathiques péri-vasculaires qui unissent le ganglion cervical supérieur du système ortho-sympathique, à son territoire de distribution thyroïdien. On conçoit alors aisément qu'un même facteur pathologique, qui peut d'ailleurs ne pas être univoque, agissant sur le système synaptique ganglionnaire, conditionne la réalisation d'un double syndrome clinique. De là, à en déduire des indications thérapeutiques, et à remettre en honneur les interventions sur le sympathique cervical autrefois proposées par Jaboulay, il n'y a un pas difficile à franchir. L'innervation sympathique de la glande thyroïde est complexe : les trois ganglions des deux chaînes cervicales y prennent part et il existe très probablement des cellules sympathiques dans le parenchyme thyroïdien. On conçoit donc la difficulté qu'il y aurait à agir sur un système aussi complexe.. Nous avons voulu simplement signaler un fait présentant un intérêt du point de vue de la pathologie générale, et il n'en reste pas moins que la thyroïdectomie subtotale reste dans l'état actuel de nos connaissances, le traitement de choix des hyperthyroïdies.

CHAPITRE III

# Observations histo-clinique

On trouvera ci-dessous relatée les 18 observations qui constituent la base de notre travail. Pour chacune d'entre elles, nous rapportons en premier lieu les éléments de l'observation clinique tels qu'ils nous ont été confiés par notre Maître, le Professeur VIRENQUE, et nous insistons en particulier sur la thérapeutique utilisée dans la préparation des malades, sur ses effets et sur le résultat définitif.

Nous n'insistons pas sur le protocole opératoire, car dans tous les cas, il a été pratiqué la même intervention : soit une thyroïdectomie subtotale en un temps, emportant les 9/10 de la glande, réalisée sous anesthésie locale. Enfin, à la suite de chaque observation clinique, on trouvera le compte rendu détaillé de l'examen histologique, qui, dans tous les cas, a été pratiqué par le docteur BIMES.

Nous avons divisé nos cas, en graves, moyens, légers. Une pareille classification peut paraître artificielle mais est indispensable. On ne saurait, en effet, comparer les cas légers aux phénomènes thyrotoxiques nets, se traduisant par un métabolisme basal à peine élevé, aux formes graves avec atteinte profonde du myocarde, où l'augmentation du métabolisme est considérable. Une telle classification ne saurait cependant être faite sur la seule élévation du métabolisme. Quoique celui-ci traduise en général, la gravité du cas, « le parallélisme entre « la gravité clinique d'une thyrotoxicose et l'élévation du « métabolisme basal, n'est pas toujours très étroit »

(Fontaine), d'autant plus que la mesure de ce métabolisme n'a pas été toujours effectuée par le même expérimentateur. C'est pourquoi il nous a semblé que la classification des différents cas devait tenir compte à la fois de l'intensité des signes cliniques et des constatations de laboratoire, et c'est dans cet esprit que nous avons procédé pour les classer dans telle ou telle catégorie.

## I. - FORMES GRAVES

### Observation n° I

Madame CAP., 30 ans, consulte en avril 1947. Le début de l'affection remonte à un an et demi, à la suite de son troisième accouchement et depuis cette époque, elle a maigri de 15 kilogs. Très émotive et insomnique, elle se plaint de diarrhée rebelle, de palpitations, de bouffées de chaleur et d'asthénie considérable. Elle est réglée tous les mois, mais perd peu et pendant un jour seulement.

A l'examen, on constate un goître diffus, de moyen volume. L'exophtalmie est typique, le tremblement intense. Les cheveux sont secs et cassants, les ongles très friables. Le pouls est à 140 et il existe un important œdème bilatéral des membres inférieurs.

Métabolisme basal : + 102 %.

La malade a subi antérieurement un traitement par l'iode et la radiothérapie (doses non précisées) qui a été sans effet.

Préparation pendant 3 semaines : 20 gouttes de lugol par jour.

Ce traitement a été pratiquement sans effet. L'état de la malade n'était nullement amélioré au moment de l'intervention. Le pouls était à 120, la malade n'avait pas engraissé malgré le repos au lit.

Intervention le 6 mai 1947. Suites normales.

En juillet 1948, la malade donne de bonnes nouvelles,

concernant son état de santé. Elle a grossi de 12 kilogs depuis l'intervention. Les troubles cardio-vasculaires ont disparu, le pouls est à 76, stable. Cependant la malade présente quelques troubles parathyréoprives.

*L'examen histologique* révèle dans les divers fragments examinés des critères évidents d'hyperthyroïdie et l'absence presque totale d'images d'involution iodée.

1° *Lésions épithéliales.*

Les vésicules exceptionnellement volumineuses, sont rarement typiques, leur paroi se plisse, leur revêtement épithélial est cylindrique haut, les cavités vésiculaires à contours irréguliers, ne renferment qu'une très petite quantité de colloïde diluée faiblement basophile' qui peut même faire défaut.

Le parenchyme interstitiel est très abondant, disposé en traînées ou ilôts compacts ; en leur sein apparaît souvent une petite flaque de colloïde, autour de laquelle les cellules épithéliales tendent à se disposer assez régulièrement, ébauchant un épithélium vésiculaire. L'hyperplasie épithéliale s'effectue par voie d'amitose ; pas de figures caryocinétiques mais présence de noyaux géants 5 à 10 fois plus volumineux que les noyaux normaux.

2° *Léisons conjonctives.*

— Sclérose des travées conjonctives.

— Infiltration lymphoïde du stroma avec parfois formations folliculaires.

— Congestion vasculaire déterminant de petits foyers apoplectiques compliqués d'inondation vésiculaire. Les hémorragies à répétition ont comme corollaire la présence en certains points de pigment hématique, phagocyté par des macrophages.

*Conclusion :* Involution iodée très discrète.

### Observation n° II

Madame CL..., 52 ans présente un goître depuis sa ménopause, survenue il ya 3 ans. Bien toléré pendant deux ans, celui-ci a augmenté de volume depuis quelques mois en même temps qu'apparaissaient un amaigrissement (18 kilogs) des troubles caractériels avec norvosité et asthénie considérable et surtout des troubles cardiaques : dyspnée, palpitations, œdème des membres inférieurs.

A l'examen, on constate un goître de moyen volume. Le tremblement, l'exophtalmie avec fixité du regard sont typiques. Le pouls est à 120, irrégulier.

Métabolisme basal : + 66 %.

Traitement préopératoire pendant un mois : 20 gouttes de Lugol par jour, insuline.

Au moment de l'intervention, la malade est beaucoup plus calme, l'exophtalmie a légèrement diminué, le pouls est à 100. Mais il n'y a aucune reprise pondérale, la malade, au contraire, a perdu encore 1 kilog.

Intervention le 16 juin 1947. Suites normales et sans incidents. Amélioration rapide des troubles vasculaires.

Un an après l'intervention, la malade est en excellent état, elle a grossi de 20 kilogs. L'asthénie a disparu, l'exophtalmie persiste mais son intensité est moindre.

*Examen histologique :*

A) *Les images d'involution iodée* sont peu nombreuses dans les divers fragments examinés. Quelques vésicules seulement ont repris la sécrétion et contiennent une flaque de colloïde.

B) *Les images de lésions irréversible prédominent.*

1° *Epithéliales :*

— Vésicules petites avec paroi affaissée, sinueuse.

— Fréquemment on observe une prolifération papillaire de la paroi vésiculaire donnant lieu à l'image typique de cystadénome.

— Epithélium cylindrique haut à cytoplasme acidophile.

— Les noyaux des cellules vésiculaires sont irréguliers, tantôt turgescents et nucléolés, tantôt hyperchromatiques et en voie de pycnose, tantôt monstrueux.

2° *Conjonctives :*

— Fibrose du stroma conjonctif qui divise le parenchyme en lobules bien individualisés, certains ayant la signification de petits adénomes.

— Infiltration lymphoïde très accentuée avec souvent formation de follicules typiques.

— Troubles vasculaires : congestion, œdème et hémorragie, compliquées parfois d'inondation vésiculaire. Quelques foyers apoplectiques anciens ont suscité une intense réaction macrophagique qui peut même se manifester à l'intérieur des vésicules.

*Conclusion :* Involution iodée très discrète.

### Observation n° III

Madame PER... 21 ans, consulte le 19 juin 1947. Début des troubles, il y a un an et demi environ. Les troubles du caractère sont particulièrement importants : nervosité, émotivité. La malade se plaint également de palpitations, de vertiges, de frilosité. Elle est atteinte d'une diarrhée importante et a perdu 23 kilogs en un an.

A l'examen on constate un gros goître diffus. Les cheveux et les ongles sont cassants et secs. L'exophtalmie est énorme, le tremblement est intense, le pouls à 170.

Métabolisme basal : + 77 %.

Préparation pendant un mois : 20 gouttes de Lugol par jour. A la suite de ce traitement l'amélioration est moyenne. Les troubles généraux ont regressé en partie, le pouls est à 70, mais la malade n'a pas engraissé.

Intervention le 15 juillet. Embolie gazeuse en fin d'intervention par plaie de la jugulaire externe. Suites normales malgré cet incident.

En juillet 1948 : l'état de la malade est bon. Elle a repris 9 kilogs depuis l'intervention. Seule persiste l'exophtalmie.

*Examen histologique :*

A) *Images d'involution iodée.*

La reprise de la sécrétion de substance colloïde ne se manifeste que dans un certain nombre de vésicules.

B) *Lésions irréversibles.*

1° *Lésions épithéliales :*

— La plupart des vésicules ont résisté à l'iode. Elles sont affaissées ou irrégulièrement plissées, revêtues par un épithélium cylindrique.

— Pas d'épithélium œsinophile.

— Dans certains cas, la cavité vésiculaire est occupée par des cellules volumineuses à cytoplasme spongieux.

— Le parenchyme interstitiel est abondant et compact : faible tendance à la formation de microvésicules.

2° *Lésions polymorphes du stroma :*

— Sclérose des travées conjonctivo-vasculaires.

— Congestion vasculaire avec petites suffusions sanguines.

— Intense réaction lymphoïde avec constitution de volumineux follicules pourvus d'un énorme centre clair.

*Conclusion :* Involution iodée parcellaire.

Observation n° IV

Madame RAI..., 55ans, originaire de l'Ariège porte un goître depuis l'enfance. Il y a un an, au moment de la ménopause, celui-ci a légèrement augmenté de volume en même temps qu'apparaissaient un amaigrissement intense (30 kilogs) et de gros troubles cardiaques : tachyarythmie, palpitations, dyspnée, œdème des membres inférieurs. La malade, incapable de tout effort est obligée de garder le lit.

A l'examen, on constate un goître de type nodulaire présentant un noyau sur le lobe droit. Il existe une importante exophtalmie et un tremblement intense. Le pouls est à 160, avec troubles importants du rythme.

Métabolisme basal : + 73 %.

Traitement préopératoire pendant un mois et demi : 30 gouttes de Lugol par jour, insuline.

Au moment de l'intervention, il existe une très grosse amélioration. La malade a engraissé de plusieurs kilogs, elle est calme et son pouls est à 80, régulier.

Intervention le 9 juin 1947, suivie d'une crise thyrotoxique. Malgré le traitement habituel et l'utilisation de la thyroxine dans les suites opératoires, la mort survient en 3 jours dans l'hyperthermie.

*Examen histologique :*

La glande, divisée en volumineux lobules, ayant la valeur de petits adénomes, assez régulièrement sphériques, présente un grand polymorphisme des lésions.

A) *Les images d'involution iodée* occupent des territoires étendus. La plupart des vésicules, de taille irrégulière mais rarement volumineuses sont limitées par un épithélium cubique et renfermant une flaque colloïdale basophile.

B) *Les images de lésions irréversibles* sont particulièrement abondantes.

— Un certain nombre de vésicules a résisté à l'action de l'iode : elles ont un aspect cystoadénonateux avec des contours plissés.

— Certaines vésicules présentent des lésions dégénératives.

— Un certain nombre de vésicules présente une paroi affaisée et d'aspect chiffonné.

— Les noyaux des cellules épithéliales ont un caractère très atypique, de taille très irrégulière, les uns petits, chiffonnés, très chromatiques, d'autres de taille moyenne, sphériques, nucléolés, d'autres enfin, 8 à 10 fois plus volumineux

que les précédents, à contours angulaires, souvent hyperchromatiques, monstrueux présentant quelques rares mitoses.

— Présence en de nombreux points d'épithéliums éosinophiles.

— Dégénérescence granulo-graisseuse de certains groupes de cellules thyroïdiennes.

2° *Conjonctives :*

— Le stroma est fibreux, limitant les lobules, par d'épaisses travées où l'on discerne un degré certain de sclérose périvasculaire.

— En quelques points, il est dissocié par une nappe d'œdème qui subit rapidement un processus de collagénéisation, étouffant quelques cellules épithéliales.

— Infiltration lymphoïde abondante avec parfois formation de petits follicules.

*Conclusion :* Involution iodée modérée et parcellaire.

### Observation n° V

Madame COU..., 63 ans, présente des troubles d'hyperthyroïdie dont le début remonte à 2 ans.

Il y a un an, la malade a été améliorée temporairement par le repos et un traitement iodé. Mais cette amélioration a été rapidement suivie de rechutes. La nervosité est extrême, l'asthénie totale (« signe du fauteuil »), la diarrhée rebelle. L'amaigrissement a atteint 25 kilogs en un an et la malade se présente en véritable état de cachexie thyroïdienne.

A l'examen, on ne constate pas de goître. L'exophtalmie est très intense, le pouls à 140, arythmique, le tremblement intense.

Métabolisme basal : + 70 %.

Traitement préopératoire : 20 gouttes de Lugol pendant deux mois.

A la suite de ce traitement, l'amélioration est moyenne. le pouls passe à 90, mais l'arythmie persiste. Pas de reprise pondérale mais l'état général est meilleur et la malade paraît

en état de supporter l'intervention malgré l'arythmie persistante.

Intervention le 1er décembre 1947. Régression de l'arythmie dès le soir. Suites normales.

En juillet 1948, la malade donne de bonnes nouvelles. Elle a repris ses activités, a gagné 20 kilogs et se déclare enchantée du résultat.

*Examen histologique :*

A) *Images d'involution iodée.*

Les vésicules sont sphériques, de petite taille avec même prédominance de micro-vésicules. Leur revêtement épithélial est cubique bas avec un cytoplasme faiblement acidophile et des noyaux hypochromatiques bas : la sécrétion colloïdale est abondante.

B) *Images de lésions irréversibles.*

1° *Epithéliales :*

— En certains points, on distingue des vésicules plissées à revêtement épithélial cylindrique, avec une petite quantité de colloïde fluidifiée, aspect correspondant à une intense résorption.

— Présence d'épithéliums éosinophiles.

2° *Conjonctives :*

— Sclérose accentuée, dissociant le parenchyme épithélial.

— Oedème interstitiel, imprégné parfois de substance colloïde.

— Infiltration lymphoïde en quelques points.

*Conclusion :* Involution iodée modérée.

OBSERVATION N° VI

Madame BLAN..., âgée de 33 ans, consulte le 2 janvier 1948. Il y a un an et demi, à la suite d'un accouchement, appa-

rition d'un goître accompagné de phénomènes d'hyperthyroïdie : troubles importants du caractère, amaigrissement de 10 kilogs malgré la conservation de l'appétit, diarrhée, asthénie importante. Essouflement, toux d'irritation, palpitations continuelles, douleurs angineusse. Très mal réglée, elle perd un mois sur trois et en très petite quantité.

A l'examen on note un goître diffus, de petit volume. Le pouls est à 140, l'exophtalmie typique, le tremblement intense, les cheveux sont secs et cassants.

Examen cardiaque (Pr. MÉRIEL) tachycardie sinusale, sans altérations des tracés.

Métabolisme basal : + 51 %.

Traitement préopératoire d'une durée d'un mois : repos au lit, 10 unités d'insuline par jour, 20 gouttes de Lugol par 24 heures.

Au moment de l'intervention, amélioration sensible de l'état général, diminution de l'asthénie et des troubles nerveux. Reprise pondérale : 2 kilogs en un mois. Pouls à 80.

Intervention le 3 février 1948. Suites normales.

En date du 27 juillet, la malade va bien, vaque à ses occupations. Elle a repris 10 kilogs, le pouls est à 80.

*L'examen histologique* montre des lésions polymorphes, que l'on retrouve dans les six fragments examinés.

A) *Images d'involution iodée.*

Reprise de la sécrétion de substance colloïde. La plupart des vésicules, ,de taille d'ailleurs irrégulière, mais rarement volumineuses, sont limitées par un épithélium cubique de type sécrétoire et renfermant une colloïde fluide, basophile avec alvéoles chromophobes au contact du pôle apical des cellules épithéliales.

B) *Lésions irréversibles.*

1° *Lésions épithéliales :*

Un certain nombre de vésicules, isolées ou groupées en territoires lobulaires, ont résisté à l'action de l'iode : elles ont un aspect cystoadenomateux, avec des contours plissés, un

épithélium présentant encore des plages étendues de cellules cylindriques de type excrétoire. La sécrétion de colloïde commence toutefois à se manifester.

D'autre part, certaines vésicules présentent des lésions dégénératives (atrophie simple de la vésicule ou desquamation des cellules épithéliales dans une cavité envahie par des histiocytes et des lymphocytes.

2° *Lésions conjonctives :*

— Sclérose importante intéressant la capsule très épaissie et les cloisons interlobulaires, s'insinuant également entre les vésicules d'un même lobule.

— Réaction lymphoïde diffuse ou nodulaire avec nombreux follicules dont certains présentent des centres clairs.

— Réaction histiocytaire en quelques points.

*Conclusion :* Involution iodée très modérée.

### Observation n° VII

Madame PRA..., 42 ans, consulte le 14 janvier 1948.

Début des troubles, il y a un an, par de l'amaigrissement avec asthénie importante et oedème des membres inférieurs. La malade a subi alors un traitement à base de radiothérapie et d'iodothyrosine : les doses de ces thérapeutiques n'ont pas pu être précisées. Elle n'a ressenti aucune amélioration à la suite de ce traitement et a continué de maigrir (4 kilogs dans les six derniers mois). La malade, très émotive, se plaint de palpitations, d'angoisses, de sensations d'étouffement.

Il n'existe pas de troubles digestifs et la malade est réglée normalement.

A l'examen, on découvre un goître diffus, de moyen volume. Le tremblement est typique, les ongles sont normaux mais les cheveux sont tombés en quantité. Le pouls est à 100.

Métabolisme basal : (Dr Castaigne) + 57 %.

Traitement préopératoire pendant un mois, à raison de 20 gouttes de Lugol par jour.

Au moment de l'intervention, l'amélioration de l'état

général est sensible. Le pouls est à 80, la reprise pondérale est de 1 kilog et demi.

Intervention le 17 février 1948. Suites normales.

En juillet 1948, la malade déclare être en excellente santé et avoir repris 8 kilogs.

*Examen histologique :*

A) *Images d'involution iodée.*

L'architecture de la glande est grossièrement lobulée, avec même un petit adénome macroscopique encapsulé sur l'un des fragments prélevés.

L'action de l'iodothérapie a déterminé la reprise diffuse de l'activité sécrétoire des vésicules thyroïdiennes, mais cette activité demeure toujours discrète et se traduit seulement par une petite quantité de colloïde hydratée et basophile dans un parenchyme, jusque-là compact. Il existe sans doute des vésicules de toutes tailles mais elles sont exceptionnellement volumineuses.

B) *Images de lésions irréversibles.*

1° *Epithéliales :*

— Persistance de lobules en hyperthyroïdie manifeste avec prédominance massive du parenchyme épithélial sur la colloïde : à ce niveau la lumière vasculaire, parfois plissée et virtuelle, est limitée par un épithélium du type résorbant.

— Nombreuses formations épithéliales éosinophiles.

— Lésions dégénératives des épithéliums avec monstruosités nucléaires et quelques mitoses.

— Desquamation de l'épithélium vésiculaire.

— Lésions d'atrophie.

2° *Conjonctives :*

Fibrose et congestion vasculaire modérée mais réaction histiocytaire et surtout réaction lymphoïde massive, avec nombreux follicules à centre clairs.

Participation très nette de l'infiltrat lymphoïde aux processus dégénératifs intéressant le parenchyme vésiculaire.

*Conclusion :* Involution iodée modérée : rien ne permet d'affirmer une action quelconque de la radiothérapie.

### Observation n° VIII

Madame LAF..., 51 ans, est adressée le 19 mars 1948, pour troubles cardiaques ayant apparu 6 mois auparavant. Ces troubles intenses consistent en palpitations, tachycardie, dyspnée d'effort. Incapable d'un travail quelconque, elle a maigri de 15 kilogs en 4 mois. Elle est d'une nervosité extrême et se plaint d'insomnie, de bouffées de chaleur mais ne présente pas de troubles digestifs. Elle est ménopausée depuis 1 an.

A l'examen il existe un goître de petit volume avec un petit noyau médian assez dur. Les ongles et les cheveux sont normaux. L'exophtalmie est typique, le tremblement intense, le pouls est à 130, arythmique.

Métabolisme basal : + 34 % (Dr Castaigne).

Traitement préopératoire d'une durée d'un mois à raison de 20 gouttes de Lugol.

Au moment de l'intervention, qui a lieu le 20 avril, l'amélioration est nette. La malade a engraissé de 3 kilogs. Le pouls est à 90, régulier, l'exophtalmie a diminué.

Les suites opératoires sont normales pendant 5 jours. Au sixième jour, apparition de dyspnée, de crachats hémoptoïques et l'on constate alors un foyer d'infarctus pulmonaire. Malgré le traitement entrepris (Ouabaïne, Pénicilline), mort au huitième jour dans l'arythmie.

*L'examen histologique* de plusieurs fragments révèle immédiatement une très grande hétérogénéité architecturale avec polymorphisme lésionnel.

A) *Images d'involution proprement dite.*

La glande a une architecture nettement lobulée et souvent adénomateuse. Dans le parenchyme thyroïdien, sont en effet, enchassés de volumineux adénomes, visibles à l'œil nu sur la tranche de section. Ces adénomes ont la structure de ceux que l'on observe dans les goitres colloïdes ; énormes vési-

cules remplies par une colloïde condensée et revêtues par un épithélium endothéliforme dont toute activité fonctionnelle est suspendue. Cette image représente le terme ultime de l'involution iodée.

Dans l'intervalle de ces adénomes, le parenchyme thyroïdien renferme des vésicules de toutes tailles, contenant une colloïde également condensée et revêtues également par un épithélium cubique bas. L'effet d'accumulation colloïdale déterminée par l'iodothérapie est à peu près suspendu, car l'expansion vésiculaire a été manifestement limitée par des lésions indélébiles.

B) *Lésions indélébiles.*

1° *Epithéliales :*

Lésions dégénératives diverses des épithéliums vésiculaires avec cependant absence d'épithéliums éosinophiles.

2° *Conjonctives :*

Très grosse sclérose lobulante.
Infiltration lymphoïde assez accentuée.

C) *Le déplissement vésiculaire provoqué par l'iodothérapie* a déterminé fréquemment la desquamation des épithéliums avec comme conséquences :

*d'une part :* de petites hémorragies intra-vésiculaires.

*d'autre part :* une fusée de colloïde dans le stroma avec collagénéisation consécutive.

*Conclusion :* Involution iodée parcellaire et stabilisée.

### Observation n° IX

Mademoiselle POR..., 19 ans, consulte le 7 mai 1948. Le début des troubles remonte à deux ans. Traitée alors par l'iode et l'abadol, en novembre 1946, son poids est de 36 kilogs et le métabolisme basal à + 30 %.

Au moment de l'examen, la malade, très amaigrie, se plaint de palpitations, d'asthénie complète. Très irritable, et

insomnique, elle doit prendre des doses importantes de gardénal. Depuis le début des troubles elle est très mal réglée.

Il existe un goître de moyen volume, diffus, le pouls est à 140, le tremblement très marqué, l'exophtalmie importante.

Métabolisme basal : + 42 %.

Traitement préopératoire durant 5 semaines à raison de 25 gouttes de Lugol par jour.

Au moment de l'intervention, l'état de la malade est bien meilleur. Son pouls est calme, à 90. Elle a repris 2 kilogs, la nervosité, le tremblement sont considérablement améliorés.

Intervention le 15 juin 1948. Suites normales après de petits troubles d'hyperthyroïdie postopératoire.

En novembre 1948, la malade présente un bon état général. Elle accuse cependant quelques troubles en rapport avec une légère hypothyroïdie ; torpeur, frilosité. Augmentation du poids (8 kilogs en 5 mois).

*L'examen histologique* de plusieurs fragments montre que la glande a une architecture lobulée ou même adénomateuse.

A) *La réaction à l'iodothérapie s'est manifestée avec une intensité très variable.* Rarement la distension des vésicules est importante, souvent les vésicules sont de taille moyenne ou petite et renfermant une flaque colloïdale à contour dentelé.

B) *Les altérations dégénératives sont nombreuses.*

1° *Lésions épithéliales :*

— Souvent la flexion sécrétoire est à peine ébauchée, parfois l'épithélium est encore cylindrique, la cavité vésiculaire affaissée et plissée et les ilôts interstitiels nombreux à l'entour.

— Nombreux phénomènes de desquamation.

— Epithéliums altérés avec monstruosités nucléaires.

— Pas d'épithéliums éosinophiles.

2° *Lésions conjonctives :*

— Sclérose nette périvasculaire, facteur de la lobulation de la glande.

— Infiltration lymphoïde très importante avec follicules à centres claires.

*Conclusion :* Involution iodée incomplète. La glande s'est montrée sensible à l'iode mais les altérations sont importantes et la fibrose lobulante a limité la distension vésiculaire.

### Observation n° X

Madame DEL..., 52 ans, consulte le 24 janvier 1948. Les troubles ont débuté il y a 6 mois, en même temps qu'apparaissaient les premières manifestations de la ménopause. Depuis octobre 1947 l'amaigrissement est de 30 kilogs, la malade insomnique, est très nerveuse, très émotive. L'asthénie est très marquée mais l'appétit est conservé et il n'y a pas de diarrhée.

A l'examen on constate l'existence d'un goître diffus, de moyen volume. Les cheveux sont secs et cassants, le pouls est à 100, l'exophtalmie et le tremblement sont typiques.

Métabolisme basal : + 48 % (Pr. Sendrail).

Electrocardiogramme : Normal (Pr Dardenne).

On institue un traitement préopératoire d'une durée de 45 jours ; repos absolu, Lugol à raison de L gouttes par jour.

Au moment de l'intervention qui est pratiquée le 6 avril 1948 l'état de la malade est très amélioré. Elle a repris 5 kilogs, son pouls est à 70, calme et régulier.

Les suites opératoires sont normales, à part quelques petits troubles parathyreoprives, dont on vient facilement à bout par le calcium et la vitamine D.

En juillet 1948, l'état de la malade est bon. Elle a grossi de 15 kilogs en 3 mois et a repris ses occupations habituelles.

*Examen histologique :*

A) *Images d'involution iodée.*

La flexion sécrétoire des cellules thyroïdiennes est très accentuée : toutes les vésicules contiennent une colloïde basophile, hydratée, de sécrétion récente, et l'épithélium vésiculai-

re est presque toujours surmonté par un collier de « vacuoles de résorptions ». Les vésicules sont de taille inégale mais le plus souvent volumineuses.

B) *Les signes qui traduisent l'altération irréversible du parenchyme thyroïdien sont discrets* et ne s'observent qu'en un petit nombre de points :

— Vésicules atrophiques avec apparition de cellules épithélioïdes et de cellules géantes d'origine épithéliale.

— Sclérose péri-vasculaire peu marquée.

— Réaction lymphoïde très inconstante en relation avec les altérations parenchymateuses.

C) *En quelques rares points*, le déplissement vésiculaire entraîné par l'iodothérapie, détermine en outre :

*D'une part :* de petites hémorragies intravésiculaires (apparition de pigment hématique et réaction macrophagique).

*D'autre part :* Une irruption de colloïde dans le conjonctif périvasculaire, avec organisation collogène consécutive.

*Conclusion :* Involution iodée très accusée.

### Observation n° XI

Mademoiselle GAL..., âgée de 22 ans, est adressée le 11 août 1948 pour hyperthyroïdie très grave. Le début remonte à 3 mois, à la suite d'un choc émotionnel. La malade est d'une nervosité considérable, insomnique, elle est incapable d'un travail quelconque. Elle se plaint de palpitations, de diarrhée incoercible, mais a gardé bon appétit. Elle est réglée d'une façon régulière mais perd très peu.

Au moment de l'examen, on constate une exophtalmie considérable, avec « regard tragique ». Le tremblement est très intense. Le pouls à 140. Il existe un goître mou, diffus, de gros volume. Les cheveux sont secs et tombent, les ongles sont normaux.

Métabolisme basal le 4 juillet + 45 %.

Métabolisme basal le 11 août + 95 %.

Un traitement préopératoire, comportant le repos au lit, le gardénal, l'insuline et la solution iodée à raison de 30 gouttes par jour est mis en œuvre.

Le traitement prolongé pendant 12 semaines n'entraîne qu'une amélioration relative. Le pouls se maintient à 120, la nervosité est toujours importante, l'exophtalmie persiste. Mais les palpitations, les sensations d'angoisse ont disparu et la courbe pondérale s'est maintenue.

Malgré ces mauvaises conditions, l'intervention est pratiquée le 3 novembre dans des conditions difficiles par suite de l'agitation de la malade. Elle est suivie d'une crise toxique dont on vient à bout en 3 jours par le traitement habituel.

La malade a quitté la clinique en très bon état et se trouve actuellement en cours de convalescence.

*L'examen histologique* révèle que :

A) *L'iodothérapie a exercé une action certaine mais très incomplète.*

La glande renferme sans doute quelques vésicules volumineuses distendues par un contenu colloïdal basophile, de sécrétion récente, avec vacuolisation périphérique, mais cette distension est rarement totale, et de nombreux replis papillaires hérissent la paroi vésiculaire (aspect cystoadénomateux). Beaucoup plus souvent les vésicules sont affaissées, pourvues en colloïde et les microvésicules l'emportent de beaucoup sur les macrovésicules. Les ilôts interstitiels sont nombreux, réunis en volumineux amas nodulaires. Enfin, les épithéliums vésiculaires sont généralement cubiques hauts ou même franchement cylindriques.

B) *Cependant les altérations dégénératives sont peu intenses.*

1° *Lésions épithéliales :*

— Surtout phénomènes de desquamation massifs dans quelques volumineuses vésicules, brusquement distendues (iodolésions). Dans ces vésicules on trouve aussi quelques lymphocytes et quelques plasmocytes.

— Pas de dégénérescence grasse.
— Pas de d'épithéliums éosinophiles.
— Quelques altérations nucléaires.

2° *Lésions conjonctives :*

— Sclérose lobulante, mais cependant discrète du stroma (pas de véritables adénomes d'involution).
— Infiltration lymphoïde au niveau de quelques points.
— Pas de follicules à cellules géantes.

*Conclusion :* Involution iodée très incomplète avec persistance de signes d'hyperthyroïdie. Les lésions dégénératives sont discrètes en raison probablement de l'apparition récente du syndrome basedowien.

## II. - FORMES DE GRAVITE MOYENNE

### Observation n° XII

Madame MON..., 43 ans, consulte en novembre 1947. Les premiers troubles remontent au moment des événements de 1940, et ont consisté en nervosité extrême avec asthénie. L'état de la malade a nettement empiré depuis deux mois. Elle a perdu 5 kilogs, est atteinte de palpitations, de troubles caractériels, de diarrhée. Mal réglée, elle a eu trois enfants et a présenté cinq avortements.

A l'examen, on décèle un goître diffus de moyen volume. Le regard est fixe avec « signe du frontal », le tremblement très net, les cheveux sont secs et tombent, les ongles sont friables. Le pouls est à 120.

*Métabolisme basal :* + 34 % (Dr Colombies).

Préparation pendant 3 semaines : 20 gouttes de Lugol par jour.

Au moment de l'intervention, l'amélioration est certaine.

Le pouls est à 90, régulier. La malade a repris 1 kilo et demi, l'état général est meilleur.

Intervention le 11 décembre 1947. Suites normales.

En juillet 1948, l'état de la malade est bon, à part quelques petits troubles parathyréoprives.

*L'examen histologique* de plusieurs fragments révèle un grand polymorphisme d'images où cependant dominent :

A) *Les signes d'involution iodée*

Le paranchyme présente le plus souvent une architecture lobulée et même fréquemment adénomateuse. Sur l'un des fragments, on observe notamment un volumineux adénome entièrement circonscrit par une capsule fibreuse ayant deux millimètres d'épaisseur. La constitution des lobules glandulaires est très variable. Certains renferment de volumineuses vésicules avec seulement quelques micro-vésicules en situation périphérique. Ailleurs au contraire, le type microvésiculaire prédomine. Ailleurs, enfin, on observe un dispositif cystoadénomateux, par prolifération papillaire de l'épithélium vésiculaire et formation de vésicules endogènes.

Quelle que soit la taille des vésicules, le contenu colloïdal est en général assez abondant, condensé et éosinophile, tandis que l'épithélium thyroïdien est cubique bas.

B) *Lésions irréversibles*

1) *Epithéliales :*

— En quelques points, la colloïde a disparu et l'épithélium se plisse, devient cylindrique, images correspondant à une résorption active.

— Phénomènes d'atrophie, précédés parfois par une dégénérescence graisseuse de l'épithélium thyroïdien.

— Formation de cellules géantes avec afflux lymphocytaire.

2) *Conjonctives :*

— Très grosse sclérose des travées conjonctivo-vasculaires ; en quelques points, le caractère massif de la réaction

fibreuse a pour résultat la constitution de blocs fibreux homogènes acellulaires dont le centre subit une imprégnation calcaire ou une fonte caséuse.

— Quelques foyers apoplectiques, d'âge variable.

— Très grosse infiltration lymphoïde avec nombreux et volumineux follicules pourvus fréquemment de centres clairs.

*CONCLUSION :* Grand polymorphisme des images avec cependant prédominance des aspects d'involution.

### Observation n° XIII

M. Ster..., 21 ans, consulte en octobre 1947. Depuis 2 ans, le malade se plaint d'une fatigue générale, en même temps qu'est apparue une exophtalmie intense, accompagnée d'un amaigrissement qui a atteint 20 kilogs en 8 mois. Il a été traité par l'iode en 1946, et ce traitement a provoqué une amélioration importante avec reprise pondérale de 8 kilogs.

En octobre 1947, le malade est très énervé, toujours en ébullition, il se plaint de palpitations. A l'examen, on constate un gros goître diffus, une exophtalmie intense, typique avec fixité du regard. Les cheveux sont secs et cassants, le tremblement est très net, le pouls à 80, très instable.

*Métabolisme basal :* + 27 %.

Le malade subit alors à Paris un traitement iodé, accompagné de neuf séances de radiothérapie (les doses n'ont pas pu être précisées) on a essayé l'abadol, mais celui-ci, très mal toléré, a dû être abandonné.

Revu en janvier 1948, deux mois après ce traitement, l'état du malade est stationnaire : son poids s'est maintenu mais l'exophtalmie a augmenté, le goître est un peu plus volumineux, le pouls est à 100.

Le malade subit alors un traitement pré-opératoire à raison de 20 gouttes de Lugol par jour, pendant un mois et demi.

Au moment de l'intervention, qui est pratiquée le 7 mars 1948, le pouls est à 80 ; l'état général est bon. Le poids n'a pas changé.

Suites opératoires normales.

*Examen histologique :*

A) *Images d'involution iodée*

Le trait dominant des images observées est la lobulation remarquable de la glande. Les lobules glandulaires qui ont parfois la valeur de petits adénomes, sont constitués par des vésicules de petite taille, à paroi souvent collabée avec cependant, en de nombreux points, une reprise de la sécrétion colloïdale : les vésicules se déplissent, l'épithélium devient cubique et une flaque de colloïde basophile apparaît.

B) *Lésions irréversibles*

1) *Lésions épithéliales :*

En quelques points, on observe une desquamation de l'épithélium avec dégénérescence spongieuse des éléments desquamés.

2) *Lésions Conjonctives :*

Le stroma est remarquablement fibreux, isolant les lobules par d'épaisses cloisons : le processus fibreux s'insinue à l'intérieur des lobules, isolant les vésicules. Il s'agit là d'une sclérose banale qui ne présente pas les caractères assez spécifiques reconnus à la sclérose basedowienne.

Infiltration lymphoïde très discrète, avec absence de formations folliculaires.

*Conclusion :* Involution iodée incomplète et parcellaire. L'irradiation, en accentuant la sclérose lobulante basedowienne semble avoir limité l'ampleur de cette involution.

OBSERVATION N° XIV

Mme Mer..., âgée de 40 ans, consulte le 24 novembre 1947. Apparition d'un goître, il y a deux ans avec signes d'hyperthyroïdie. La malade subit alors un traitement iodé qui provoque une nette amélioration. Depuis quelques semaines, le goître a augmenté de volume en même temps que sont apparus une

gêne respiratoire, un léger enrouement, des troubles nerveux (insomnie, palpitations). Bien réglée, la malade qui a deux enfants, a perdu 10 kilogs en deux ans.

A l'examen on constate un goître diffus, de moyen volume, douloureux à la pression. Le tremblement est léger, l'exophtalmie typique, le pouls à 100. Les cheveux sont secs et cassants.

*Métabolisme basal :* + 19 %.

Traitement pré-opératoire : 20 gouttes de Lugol par jour pendant un mois.

Au moment de l'intervention, l'amélioration est très nette. La malade est calme, son pouls est à 80, la reprise pondérale atteint 4 kilogs.

Intervention le 7 janvier 1948. Suites normales.

En juillet 1948, 6 mois après l'intervention, la malade est en excellent état.

*L'examen histologique* qui a porté sur 3 fragments, révèle une structure assez uniforme.

A)*Images d'involution iodée*

Les vésicules sont petites et contiennent une substance colloïdale abondante, le plus souvent basophile et fluide, limitée par un épithélium cubique bas. Nombreuses micro-vésicules.

B) *Lésions irréversibles*

Le substrat conjonctif est œdémateux ou fibreux avec, en quelques points, une infiltration lymphoïde toujours discrète. En d'autres points, l'extension du processus entraîne une atrophie de certains groupes vésiculaires. Ailleurs, enfin, la cavité vésiculaire est envahie par des histiocytes.

*Conclusion :* Involution iodée.

### Observation n° XV

Mme Bar..., âgée de 46 ans, consulte le 3 août 1948. Le début des troubles remonte à 4 ans, à la suite d'une hystérectomie pour fibrome. Les manifestations ménopausiques ont été accompagnées de l'apparition d'un goître léger et diffus. Depuis 6 mois environ, le lobe droit du corps thyroïde aurait augmenté de volume en même temps qu'apparaissaient une irritabilité, des palpitations. un amaigrissement de 5 kilogs, sans troubles digestifs.

A l'examen, on constate un goître diffus mais l'hypertrophie porte surtout sur le lobe droit. Le tremblement est typique, le pouls à 102, le regard est fixe sans exophtalmie. Les cheveux sont secs et tombent. Les ongles sont normaux.

*Métabolisme basal :* + 36 %, à l'effort + 47 %.

Traitement pré-opératoire à base de 30 gouttes de solution iodée, vitamine A, digitaline pendant 80 jours.

Au moment de l'intervention, l'amélioration est considérable. Les troubles nerveux ont régressé, le pouls est à 70, la malade a gagné 4 kilogs. Enfin, le volume du goître a diminué, sauf au niveau du lobe droit qui semble présenter une formation kystique.

Intervention le 24 octobre. Suites simples.

Actuellement, un mois après l'opération, l'état de la malade est excellent.

*L'examen histologique* de divers volumineux fragments, montre une architecture et une structure très homogène de la glande avec disparition de tout critère d'hyperthyroïdie.

Le parenchyme glandulaire, régulièrement divisé par des cloisons fibreuses d'ailleurs peu épaisses, est uniquement constitué par des vésicules de toutes tailles, mais le plus souvent de taille moyenne, revêtues par un épithélium cubique bas et renfermant une colloïde le plus souvent dense et éosinophile.

Pas d'îlots interstitiels compacts, pas d'altérations dégénératives, pas d'infiltrat lymphoïde.

Présence d'une volumineuse formation pseudo-kystique, mesurant près d'un centimètre de diamètre, parfaitement cir-

conscrite par une très épaisse densification fibreuse et renfermant une bouillie sanglante et nécrotique. La formation de ce pseudo-kyste est probablement antérieure à l'iodothérapie et résulte de la nécrose massive d'une portion importante de la glande, véritablement exclue par une fibrose localisée du stroma.

*Conclusion :* l'iodothérapie a déterminé une régression si complète du syndrome d'hyperthyroïdie qu'aucun indice ne permet d'affirmer que l'on se trouve en présence d'une thyroïde basedowienne.

## II. — FORMES LEGERES

### Observation n° XVI

Mme Gar..., 37 ans, présente un goître depuis la puberté survenue à l'âge de 15 ans. Elle a été traitée à cette époque par la radiothérapie et s'est bien portée pendant 20 ans.

Il y a deux ans, sont apparues des céphalées, des palpitations en même temps que le goître augmentait de volume. Traitée à ce moment par l'iode administrée sous la forme d'iodothyrosine, elle a subi une amélioration pendant un an. Récemment ils ont repris, en même temps que la malade maigrissait de deux kilogs et qu'apparaissaient des troubles divers : nervosité, bouffées de chaleur, vertiges, palpitations. Pas de troubles digestifs.

A l'examen, on constate un goître surtout médian avec kyste isthmique, les cheveux sont secs et cassants. Le tremblement et l'exophtalmie existent mais sont peu intenses. Le pouls est à 95.

*Métabolisme basal :* + 20 % (Pr. Valdiguié).

Traitement pré-opératoire pendant 15 jours à raison de 20 gouttes de Lugol par jour.

Au moment de l'intervention, l'amélioration est parti-

culièrement nette. Les troubles fonctionnels ont disparu, le pouls est à 80, régulier.

Intervention sans incidents.

Un an après, en juillet 1948, la malade est en excellent état. Elle a repris 3 kilogs et se déclare satisfaite du résultat.

*Examen histoogique :*

A) *L'involution iodée est complète, massive,* la plupart des vésicules sont grandes, distendues par une masse colloïdale abondante, à contour régulièrement sphérique. L'épithélium est cubique bas. L'image est celle d'un goître diffus type colloïde.

B) *Images de lésions irréversibles :*

1) *Epithéliales :*

Pas d'anomalies nucléaires ni d'épithéliums éosinophiles.

Au niveau de l'isthme, on distingue d'étroits cordons malpighiens présentant des petits renflements arrondis correspondant tantôt à un petit globe, épidermique, tantôt à une vésicule dont le revêtement interne est constitué par des cellules sébacées. Ces formations représentent certainement des vestiges embryonnaires du canal thyréoglosse en voie de métaplasie.

2) *Conjonctives :*

Stroma fibreux peu abondant.
Infiltration lymphoïde discrète.

*Conclusion :* Involution iodée très marquée.

### Observation n° XVII

Mme Gaz..., 27 ans, consulte le 9 avril 1948. La malade qui présentait un goître depuis la puberté, a vu le volume de celui-ci augmenter au moment de son mariage survenu en 1946, en même temps qu'apparaissaient des troubles fonctionnels et généraux. Ceux-ci qui consistent en palpitations, asthénie, ner-

vosité, se sont aggravés dans les derniers mois, en même temps que la malade maigrissait de 6 kilogs. Pas de troubles digestifs, à part une diarrhée persistante. La malade aurait subi, sans succès, un traitement iodé.

A l'examen, on constate un goître diffus, de petit volume. Le pouls est à 90, le tremblement net. Les cheveux et les ongles sont normaux. Pas de troubles des règles.

*Métabolisme basal :* + 37 % (Dr Castaigne).

On institue un traitement pré-opératoire d'une durée de 3 semaines, à base de 20 gouttes de Lugol par 24 heures.

Au moment de l'intervention, qui a lieu le 10 mai 1948, l'état de la malade est considérablement amélioré. Les palpitations ont disparu, la nervosité est moins intense. Le pouls est à 60, la malade a repris 1 kg 500, le Métabolisme est à + 10 %.

Suites opératoires normales, sans incidents.

En juillet 1948 l'état de la malade est excellent.

*Examen histologique :*

1° *Images d'involution iodée.*

L'examen des divers fragments montre une régression complète des critères de l'hyperthyroïdie : vésicules rondes, de taille variable mais plutôt petites avec colloïde dense et épithélium cubique bas.

2° *Les altérations indélébiles du parenchyme thyroïdien sont représentée par :*

a) *Lésions épithéliales :*

Dégénérescence grasse de certains groupes vésiculaires, mais pas d'épithéliums éosinophiles.

b) *Lésions conjonctives :*

Scélose très accentuée, conditionnant l'aspect adénomateux que prend la glande en certains points et limitant l'accumulation colloïdale.

Infiltration lymphoïde discontinue, sans production de follicules à centre claire.

Pas d'hémorragies intravésiculaires, pas d'irruption colloïdale dans le stroma.

*En conclusion :* L'iodothérapie a exercé son plein effet que seule la sclérose inter et intralobulaire paraît avoir limité. Cette sclérose semble être en relation avec l'évolution prolongée de la maladie et les cures iodées antérieures.

### Observation n° XVIII

Mme Bou..., 37 ans, consulte le 9 avril 1948. Originaire de l'Aveyron, la malade a deux sœurs goîtreuses. Elle-même présente un goître depuis la puberté, mais celui-ci a nettement augmenté de volume depuis la naissance d'un enfant en 1940. Depuis 6 mois, augmentation de volume avec apparition de troubles respiratoires (dyspnée d'effort), d'enrouement, de palpitations, de nervosité, Perte pondérable de 2 kg. en 6 mois. Les règles sont normales mais tous ces troubles s'exagèrent pendant celles-ci.

*A l'examen :* gros goître diffus. Fixité du regard avec asynergie oculo-palpébrale. Le tremblement est léger, le pouls à 120.

*Métabolisme basal :* + 10 % (Dr Castaigne).

Traitement pré-opératoire : 20 gouttes de Lugol pendant 10 jours.

Au moment de l'intervention, l'amélioration est particulièrement manifeste. L'état général est bon, le pouls à 80, la reprise pondérale est de 3 kilogs.

Intervention le 19 avril. Suites normales. En juillet 1948 l'état de la malade est excellent. Tous les troubles ont disparu.

*L'examen histologique* de divers fragments montre une image assez uniforme.

1° *Images d'involution iodée :*

Les vésicules thyroïdiennes sont de taille moyenne, revêtues par un épithélium cubique bas ou même endothéliforme et contiennent une flaque colloïdale condensée, éosinophile,

sans vacuolisation périphérique. L'activité secrétoire s'est donc manifestée mais, à l'heure actuelle, elle est à peu près suspendue : la glande est stabilisée.

2° *Les lésions indélébiles du syndrome basedowien sont très réduites* et il faut parcourir les coupes pour découvrir en quelques points une discrète infiltration lymphoïde (pas de follicules à centres clairs) et des altérations épithéliales consistant uniquement en des phénomènes de desquamation, les cellules desquamées subissant une dégénérescence graisseuse.

*Conclusion :* Involution iodée complète et stabilisée.

# Conclusions

Au terme de ce travail, basé sur 18 observations histo-cliniques, nous pensons être en mesure d'avancer un certain nombre de conclusions d'ordre théorique et d'ordre pratique.

*A*) Sur le plan de la morphologie pure, l'étude de l'involution iodée est remarquablement instructive ;

1) Elle prouve tout d'abord que la lobulation thyroïdienne est un fait histologique reposant sur l'existence de dispositifs vasculaires particuliers.

2) Elle permet de préciser la signification de certains critères de l'activité thyroïdienne.

3) Elle montre enfin que de curieuses affinités, normalement latentes, existent entre l'épithélium thyroïdien et l'épiderme.

*B*) Sur le plan de la physiopathologie, elle démontre le caractère fondamental des lésions vasculaires et éclaire d'un jour nouveau la pathogénie des hyperthyroïdies.

*C*) Sur le plan pratique, la confrontation des images histologiques et des aspects cliniques nous permet de fixer quelques indications thérapeutiques :

1) Elle montre en premier lieu le rôle nocif des thérapeutiques médicales, en particulier des cures iodées administrées en dehors de la période préopératoire et de la radiothérapie qui limitent l'ampleur de l'involution iodothérapique.

2) Elle permet de fixer la posologie de la cure iodée pré-

opératoire ainsi que le moment de l'intervention qui sera déterminé en fonction de la gravité clinique du cas considéré et de sa sensibilité à l'iodothérapie.

*D*) Cette étude permet enfin de tirer de l'examen histologique des pièces de thyroïdectomie les éléments d'un pronostic post-opératoire, ces éléments étant représentés d'une part par le degré de l'involution proprement dite, d'autre part par l'ampleur des lésions irréversibles.

Vu : *Le Président de thèse,*
M. SENDRAIL.

Vu : *Le Doyen,*
J. CALVET.

*Vu et permis d'imprimer*
Toulouse, le 17 novembre 1948
*Le Recteur,*
*Président du Conseil de l'Université,*
P. DOTTIN.

# Bibliographie


ALTENKAMP. — Traitement iodé pré-opératoire. - Effet sur l'aspect histologique. - *Beit Z. Klin. Chir.*, T. CLXI, p. 293.

BAUMGARTNER et WEILL. — Goître exophtalmique et tuberculose folliculaire. - *Ann. Anat. Path.*, 1932, p. 933-935.

BIMES. — Etude histologique de l'involution iodothérapique au cours des hyperthyroïdies. - *Toulouse Médical*, 49me année - août 1948, p. 522-551.

BIMES. — La dégénérescence granulo-graisseuse des épithéliums thyroïdiens au cours de la Maladie de Basedow - *Communication Soc. d'Endocrinologie de Paris*, 21 octobre 1948.

CATELL. — L'anatomie pathologique du goître exophtalmique. Etude histologique et clinique des modifications consécutives à l'administration d'iode. - *Boston med. and surg. Journ.*, 1925, p. 989.

CATELL. — Traitement iodé du Basedow. - *Conf. int. du goître*, Berne, 1933.

DAUTREBANDE. — Iodothérapie prolongée dans l'hyperthyroïdie, 2me Conférence du Goître. - In *Presse Médicale* N° 82, 14 octobre 1933.

DEBEYRE et GINESTE. — Classification anatomo-pathologique des goîtres. - *Annales anath. path.* 16, 267, 1939.

FAVRE, DECHAUME, CROIZAT. — A propos des aspects pseudo-tuberculeux rencontrés dans les goîtres. - *Ann. Anat. Path.*, 1933, p. 1204-1206.

FEYEL et VARANGOT. — Constituants cytoplasmiques de la thyroïde normale et du goître exophtalmique. - *C. r. Soc. Biol.* 124 p. 1.050-1.137.

FLORENTIN. — Recherches sur l'histologie et l'histo-physiologie de la glande thyroïde des mammifères. - *Thèse Nancy*, 1932.

FONTAINE et OSWALD. — Réflexions à propos de 65 goîtres thyrotoxiques. - 48me *Congrès Français de Chirurgie* (*Procès-Verbaux*), p. 655.

Guinet. — Etude histologique du corps thyroïde dans la maladie de Basedow et le goître toxique. - *Thèse Lyon*, 1943, N° 9.

Hermann, Noel et Policard. — *Les glandes endocrines*, Tome I (chez Camugli à Lyon), 1948.

Huguenin et Welti. — Intérêt biologique de l'étude des goîtres traités par radiothérapie. - 2me Conférence internationale du goître, Berne, 1933. - In *Presse Médicale*, N° 83, 18 octobre 1933.

Marine et Lenhardt. — Anatomie pathologique du goître exophtalmique. - *The archives of international Med.*, 1911, T. II, p. 25.

Martin et Guinet. — Les corrélations histologiques et cliniques de la maladie de Basedow. - *Presse Médicale*, 1945, p. 82.

Merke. — Changements histologiques et accumulation d'iode dans la glande thyroïde dans le goître exophtalmique après traitement par fortes doses d'iode. - *Beitr. Z. Klin. Chir.*, T. CXL, p. 375, 1927.

Mosser. — *Surg. Gyn. Obs.*, 1928, p. 168.

Moulonguet. — Les aspects pseudo-tuberculeux rencontrés dans les goîtres. - *Ann. Anat. Path.*, 1933, p. 609-616.

Petit-Dutaillis et Peylelon. — Les troubles fonctionnels du corps thyroïde et leur traitement. - 48me *Congrès Français de Chirurgie*, 1939-1945.

Peycelon. — Traitement iodé dans la maladie de Basedow. - *Gaz. Hôp.*, 1929, p. 497.

Policard. — Histophysiologie de la glande thyroïde chez l'homme. - *Journ. Méd. Lyon*, 16 ; 73 ; 1945.

De Quervain. — Relations entre la structure histologique et l'activité pathologique des tissus goîtreux. - *Surg. Gyn. Obs.*, avril 1922, p. 513.

De Quervain. — Le goître - Maloine, 1924.

Rienhoff. — Modifications histologiques apportées dans le goître exophtalmique à la suite de l'administration d'iode. - *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, T. 27, 1925, p. 285.

Rienhoff. — Modifications involutives ou régressives de la

glande thyroïde dans le goître exophtalmique. - *Arch. Surg.*, T. 13, p. 391, sept. 1926.

ROUSSY. — Les lésions du corps thyroïde dans la maladie de Basedow. - *Rapport au XXIV*me *Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes de France*, Strasbourg, 1920.

ROUSSY et CLUNET. — Les lésions du corps thyroïde dans la maladie de Basedow. - *Rev. Neurol.*, 1913, N° 13.

ROUSSY et HUGUENIN. — Anatomie pathologique de la maladie de Basedow. - *Rev. de Médecine*, 1924, p. 230.

ROUSSY, HUGUENIN et WELTI. — Les aspects du corps thyroïde dans les hyperthyréoses. - 2me Confér. Intern. du goître. Berne, 1933. - In *Presse Médicale*, N° 83, 1933.

SENDRAIL. — La Chimiothérapie des syndromes hyperthyroïdiens par les sulfodérivés. - *Medizinischen Rundschau*, N° 3, Inssbrück, 1948.

SMITH, CLUTE et STRIEDER. — Résultats de 100 cas consécutifs d'hyperthyroïdisme opérés. Etude clinique et histologique en vue d'établir une corrélation entre la morphologie et la forme clinique. - *Surg. Gyn. Obs.*, T. XLVI p. 325, mars 1928.

SOUILHE. — Rapports entre maladie de Basedow et adénome toxique. - *Thèse Méd. Paris*, 1931.

THOMAS. — L'histophysiologie de la glande thyroïde humaine à la lumière de tests morphologiques nouveaux. - *Arch. de Biologie*, 1934, p. 189.

WEIL et ISELIN. — Conception récente de l'adénome toxique thyroïdien et de ses relations avec le goître exophtalmique. - Conséquences pratiques. - *Presse Médicale*, N° 11, p. 173, 1930.

WELTI. — Inconvénients et dangers des antithyroïdiens de synthèse dans le traitement de la maladie de Basedow. *Mém. Acad. Chir.*, 1948, p. 504.

WELTI et HUGUENIN. — Goître exophtalmique et tuberculose thyroïdienne. - *Ann. Anat. Path.* 1932, p. 929-933.

ZIMMERLE et SCHUTZBACH. — Influence de l'administration d'iode sur la structure de la glande thyroïde - *Deutschès Arch. F. Klin. Méd.*, T. CLXXIX, 1936, p. 209.

---

**Impr. P. JULIA, 2, rue Temponières — Toulouse**